

Synthese von Pentalenolacton-Vorstufen

Dissertation
zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

von
Bernhard Wietfeld
aus Mülheim a. d. Ruhr

Bochum 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Synthese von Pentalenolacton-Vorstufen

Dissertation
zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

von
Bernhard Wietfeld
aus Mülheim a. d. Ruhr

Bochum 1984

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1981 bis Juni 1984 unter der Leitung von Herrn Professor Dr. K. Schaffner und Herrn Dr. M. Demuth im Max-Planck-Institut für Strahlenchemie in Mülheim/Ruhr angefertigt.

Das Referat wurde freundlicherweise von Herrn Professor Dr. P. Welzel, Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum, übernommen.

Gedruckt im

Max-Planck-Institut für Strahlenchemie
D-4330 Mülheim a. d. Ruhr

Herrn Professor Dr. K. Schaffner danke ich herzlich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit und seine immerwährende Bereitschaft zur Diskussion.

Herrn Professor Dr. P. Welzel bin ich zu Dank verpflichtet für die Übernahme des Referates in Bochum.

Herrn Privatdozent Dr. H. Duddeck bin ich zu Dank verpflichtet für die Übernahme des Coreferates in Bochum.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Dr. M. Demuth für die Unterstützung bei dieser Arbeit, für die intensive Betreuung, für die zahlreichen Diskussionen, für die kritische Sicht, und nicht zuletzt für die immer wieder vermittelte Begeisterung an der organischen Chemie.

Mein herzlicher Dank gilt Frau K. Thewes-Kohl für die Unterstützung bei der Fertigstellung des Manuskriptes.

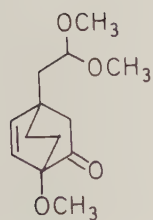
Für Gabi, Eva und Kathrin

INHALTSVERZEICHNIS

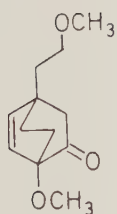
I.	ZUSAMMENFASSUNG	4
II.	EINLEITUNG	5
1.	Strukturaufklärung und Biosynthese	5
2.	Bisher durchgeführte Synthesen	10
3.	Ziele der vorliegenden Arbeit	15
III.	HAUPTTEIL	16
1.	Syntheseplan	16
2.	Darstellung von 4-Dimethoxyethyl-1-methoxy- bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (<u>15</u>)	23
3.	Darstellung von 4-Methoxyethyl-1-methoxy- bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (<u>22</u>)	29
4.	Photochemische Umlagerungen der Verbindungen <u>15</u> , <u>22</u> und <u>22a</u>	35
4.1.	Darstellung von <u>23</u> durch sensibilisierte Belichtung von <u>15</u>	37
4.2.	Darstellung von <u>24</u> durch sensibilisierte Belichtung von <u>22</u>	38
4.3.	Darstellung von <u>27</u> durch sensibilisierte Belichtung von <u>22a</u>	39

4.4.	Direkte Belichtung von <u>22</u> (+ <u>25</u> und <u>26</u>)	39
5.	Untersuchungen zum Mechanismus der photochemischen Umlagerung von <u>22</u>	42
6.	Versuche zur chemischen Differenzierung der Keto- gruppen in <u>23</u> und <u>24</u> (+ <u>33</u>)	45
6.1.	Versuche zur Reduktion von <u>23</u> und <u>24</u> mit HLAD/NAD ⁺ /EtOH	45
6.2.	Darstellung von <u>33</u> durch Reduktion von <u>23</u> mit Lithium-trisiamylborhydrid	46
7.	Säure-katalysierte Umlagerungen von <u>15</u> und <u>22</u>	49
7.1.	Umlagerung von <u>22</u> (+ <u>36</u> , <u>37</u>)	51
7.2.	Umlagerung von <u>15</u> (+ <u>40</u> - <u>44</u>)	53
8.	Darstellung von <u>48</u> durch Lactoletherringschluß	56
8.1.	Hydroxymethylierung von <u>15</u> (+ <u>45</u> , <u>46</u>)	56
8.2.	Darstellung von <u>46a,b</u> durch Zyklisierung von <u>51</u>	58
8.3.	Oxadi- π -methan-Umlagerung von <u>45a,b</u> (+ <u>48a,b</u>)	60
9.	Ausblick	61
IV.	EXPERIMENTELLER TEIL	63
1.	Verwendete Geräte, Methoden und Materialien	63

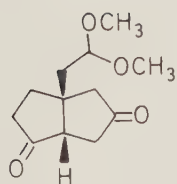
2.	Darstellung von 4-Dimethoxyethyl-1-methoxybicyclo- [2.2.2]oct-5-en-2-on (<u>15</u>)	67
3.	Darstellung von 1-Methoxy-4-dimethoxyethyl- bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (<u>22</u>)	78
4.	Darstellung von 1-Dimethoxyethylbicyclo[3.3.0]octan- 3,6-dion (<u>23</u>)	89
5.	Darstellung von 1-Methoxyethylbicyclo[3.3.0]octan- 3,6-dion (<u>24</u>)	92
6.	Untersuchung zur Photochemie von <u>22</u>	97
7.	Versuche zur Differenzierung der Ketogruppen in <u>23</u> und <u>24</u> ; Versuche zur Einführung der optischen Aktivität	106
8.	⁺ H-katalysierte-Umlagerung von <u>22</u> und <u>15</u>	110
9.	Chemischer Lactoletherringschluß. Darstellung von <u>48</u>	120
V.	LITERATURVERZEICHNIS	126
VI.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	133



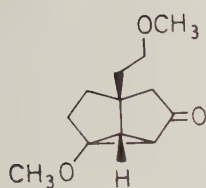
15



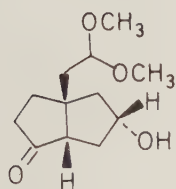
22



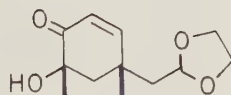
23



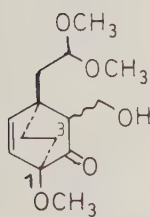
29



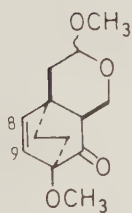
33



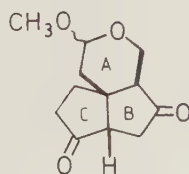
44



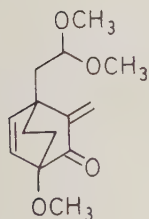
45a,b



46a,b



48a,b



50

I. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden verschiedene Möglichkeiten zum photochemischen Aufbau von Bicyclo[3.3.0]octangerüsten und deren Verwendung als Vorstufen für die Synthese von Pentalenolactonen untersucht. Es konnten mit den Verbindungen 33, 44 und 48 drei Zugänge erarbeitet werden. Ausgehend von käuflichen aromatischen Vorläufern wurden die Bicyclo[2.2.2]octenone 15 und 22 synthetisiert. Die Oxadi- π -methan-Umlagerung von 15 ergab das 1-Dimethoxyethylbicyclo[3.3.0]octan-3,6-dion (23), welches selektiv zum 1-Dimethoxyethyl-3-endo-hydroxybicyclo[3.3.0]octan-6-on (33) reduziert werden konnte.

Vom bicyclischen Keton 15 ausgehend wurde das Hydroxymethylderivat 45a,b hergestellt, welches zum tricyclischen Keton 46a,b mit geschlossenem Pyranoletherringssystem umgewandelt wurde. Durch Oxadi- π -methan-Umlagerung entsteht 48, in dem die Cyclopentalenopyranolstruktur vorliegt. Davon ausgehend ist die weitere Funktionalisierung zu Pentalenolactonabkömmlingen in wenigen Stufen möglich. Alternativ dazu wurde 48 über die Exomethylenverbindung 50 hergestellt.

Als weitere mögliche Vorstufe zum Aufbau von Pentalenolactonderivaten wurde durch säurekatalysierte Umlagerung von 22 das Bicyclo[3.2.1]octenon 44 hergestellt.

Zusätzlich konnte der vorgeschlagene Cyclopropylöffnungsmechanismus der Zwischenstufe 29 in der Oxadi- π -methan-Umlagerung von 1-Methoxy-4-methoxyethylbicyclo[2.2.2]octenon (22) experimentell erhärtet werden. Im Zuge dieser Untersuchungen konnten die optimalen Reaktionsbedingungen für derartige Photoumlagerungen gefunden werden.

II. EINLEITUNG

1. Strukturaufklärung und Biosynthese

1957 berichtete Celmer in einer Mitteilung der Firma Pfizer Co. über die Isolierung eines neuen Antibiotikums aus einer Streptomyces-Kultur. Demzufolge besitzt dieses Antibiotikum, welches als PA-132 bezeichnet wurde, eine erhebliche antibiotische Wirkung gegen gram-positive und gram-negative Bakterien, gegen pathogene und saprophytische Pilze sowie gegen einige Protozoen-Species¹. Die gleiche Substanz wurde durch Takeuchi et al. 1969 im Rahmen eines Screeningprogrammes für Substanzen, die die Nucleinsäuresynthese in Bakterienzellen inhibieren, isoliert. Erste chemische und spektroskopische Untersuchungen mit dem als weißes, hygroscopisches Pulver erhaltenen Antibiotikum führten zum Strukturvorschlag 1 (Abb.1). Als Name wurde Pentalenolacton vorgeschlagen². Unabhängig von Takeuchi wurde 1970 durch eine Arbeitsgruppe der Upjohn Co. die gleiche Substanz als Antimetabolit mit potentieller Antitumorstoffwirkung isoliert³. Es konnte gezeigt werden, daß Pentalenolacton mit Arenaemycin E identisch ist und die Glykolyse im Zielorganismus durch selektive Inhibition der Glycerinaldehyd-3-phosphatdehydrogenase unterdrückt⁴.

Der ursprüngliche Strukturvorschlag 1 mußte nach einer Röntgenstrukturanalyse des Bromhydrinderivates des Tetrahydropentalenolactons 2 abgeändert werden⁵. Die Struktur des Bromhydrins zeigte zusammen mit den IR- und NMR-Daten² von Takeuchi, daß dem Pentalenolacton die Struktur und absolute Konfiguration 3 (siehe

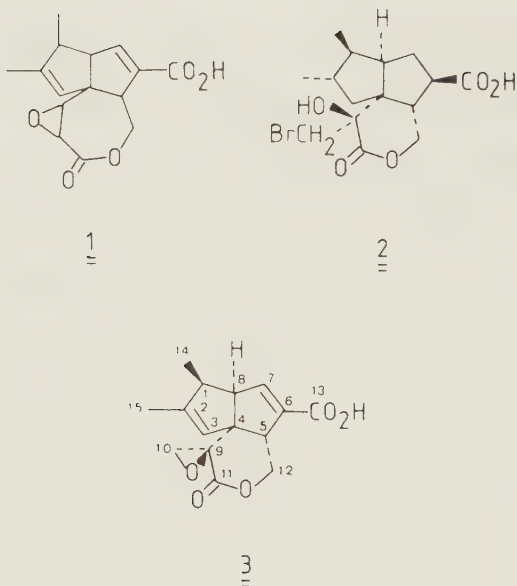
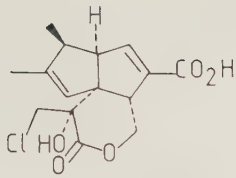


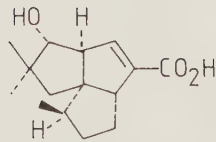
Abb.1

Abb.1) zugeordnet werden muß. Inzwischen sind aus Extrakten von Pentalenolacton-produzierenden Kulturen eine ganze Reihe von strukturell verwandten Metaboliten isoliert worden (Abb.2): Chlorohydrin 4 (AA-57, Arenaemycin C)^{4,6}, Pentalensäure (5)⁷, sowie die Pentalenolactone E (6)⁸, F (7)¹², G (8)⁹ und H (9)⁷.



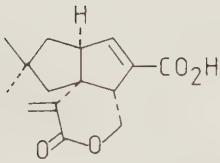
4

Chlorhydrin



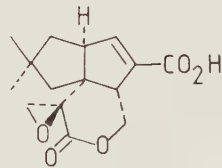
5

Pentalensäure



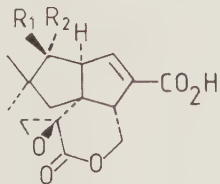
6

Pentalenolacton E



7

Pentalenolacton F



$R_1, R_2 = O$ 8 Pentalenolacton G

$R_1 = H, R_2 = OH$ 9 Pentalenolacton H

Abb. 2

Biogenetisch gehören die Pentalenolactone zur wichtigen Klasse der Humulen-abgeleiteten cyclopentanoiden Sesquiterpene, zu denen charakteristischerweise auch die Corioline¹⁰ und die Hirsutensäure¹¹ gehören. Das Pentalen-Grundgerüst (d) wird nach einem Vorschlag von Caine¹² ausgehend von trans,trans- Farnesyl-Pyrophosphat wie folgt aufgebaut (Abb.3). Die Farnesyl-Pyrophosphat-Kette liegt nach dieser Hypothese in einer proto-RSR-CT Konformation¹³ vor (a), welche eine günstige Anordnung für die Zyklisierung auf der si-Seite der 10,11-Doppelbindung darstellt. Dabei wird als Zwischenstufe das Humulen durchlaufen (b), das durch enzymatische 10-re Protonierung der 9,10-Doppelbindung weiterzyklisiert und ein Pyrophosphat-stabilisiertes Kation an C-3 erzeugt (c). Der abschließende ringbildende Schritt wird durch eine C-2→C-3-Wasserstoffverschiebung eingeleitet (c) und mit der Ausbildung der 7,8-Doppelbindung terminiert (d). Der hier dargestellte Vorschlag basiert auf Resultaten, die aus Verfütterungsexperimenten mit dem in Abb.3 dargestellten, markierten trans,trans-Farnesyl-Pyrophosphat gewonnen wurden. Die Rolle von Pentalen als biogenetischer Vorläufer der höher oxidierten Formen wurde ebenfalls durch Verfütterungsexperimente mit intakten Zellen gezeigt¹². So konnten nach Inkubation einer Streptomyces-Kultur mit 1,3-³H-Pentalen höher oxidierte Formen wie 1-³H-Pentalenolacton sowie die 1-³H-Pentalenolactone E und F sichergestellt werden. In ähnlichem Zusammenhang wurde auch die Mevalonsäure als Zwischenstufe der Biosynthese von Pentalenolacton bestätigt¹⁴.

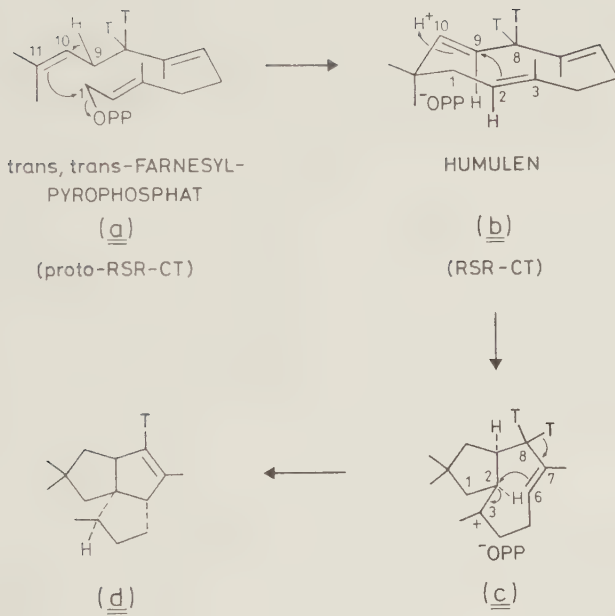


Abb.3: Biosynthese

2. Bisher durchgeführte Synthesen

Die erste Totalsynthese von d,l-Pentalenolacton wurde 1979 von Danishefsky et al.¹⁵ (Abb.4) in 33 Stufen und einer Gesamtausbeute von 0.2% durchgeführt. Wegen der hohen Stufenzahl kann diesem Weg keine praktische Bedeutung beigemessen werden, wohl jedoch enthält die Arbeit wesentliche Beiträge in Hinblick auf die Entwicklung neuer Methoden. Auch sind Teilschritte in späteren abgekürzten Verfahren sicherlich verwertbar. Erwähnenswert ist z.B. die Darstellung des α -Methylenlactons (a) in Gegenwart eines enolisierbaren Esters durch den Einsatz des Brederick-Reagens (Bis(dimethylamino)-tert.-butoxymethan) im ersten Schritt. Die Gesamtausbeute dieser Teiltransformation liegt bei 60-65%. Ebenso bemerkenswert erscheint die daran anschließende β -Epoxidierung der exo-Methylengruppe (b). Dabei wurde die Richtung der Epoxidierung nach Sharpless durch eine anomere Hydroxylgruppe gesteuert.

Eine weitere Synthese des d,l-Pentalenolactons wurde 1980 aus dem Arbeitskreis von Schlessinger veröffentlicht (Abb.5)¹⁶. In 19 Stufen und einer Gesamtausbeute von 5.3% wurde ausgehend von 3-Methoxy-2-methylcyclopentenon das Desoxypentalenolacton dargestellt. Bestechend in dieser Sequenz ist der in nur 3 Stufen durchgeführte Aufbau des Pentalensystems (a) $\rightarrow$ (b). Durch zweimalige kinetische Deprotonierung und Alkylierungsschritte mit Alkylbromid und Dimethylmaleat wurde die Ausgangslage zur weiteren Zyklisierung zum Pentalen geschaffen. Aus dem C-5-Epimerengemisch

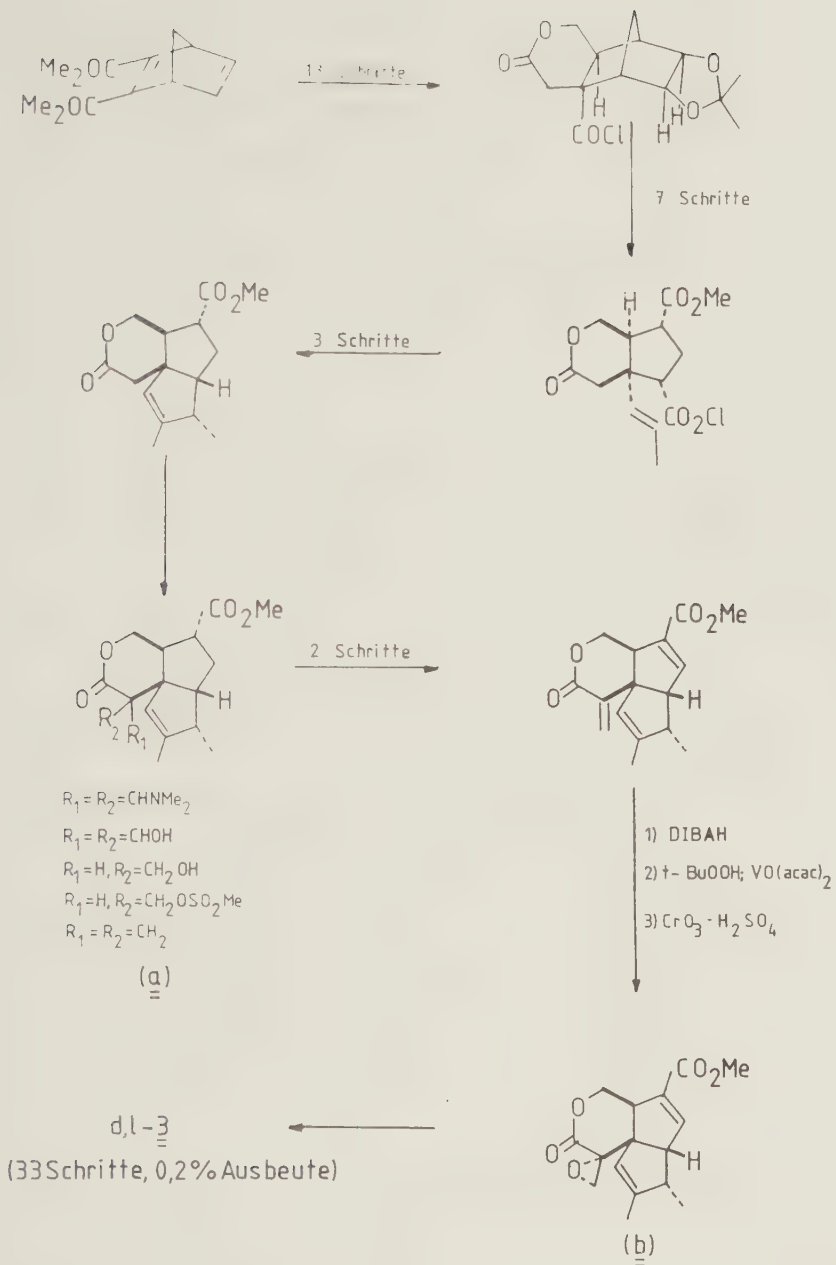


Abb.4: Danishefsky et al.¹⁵

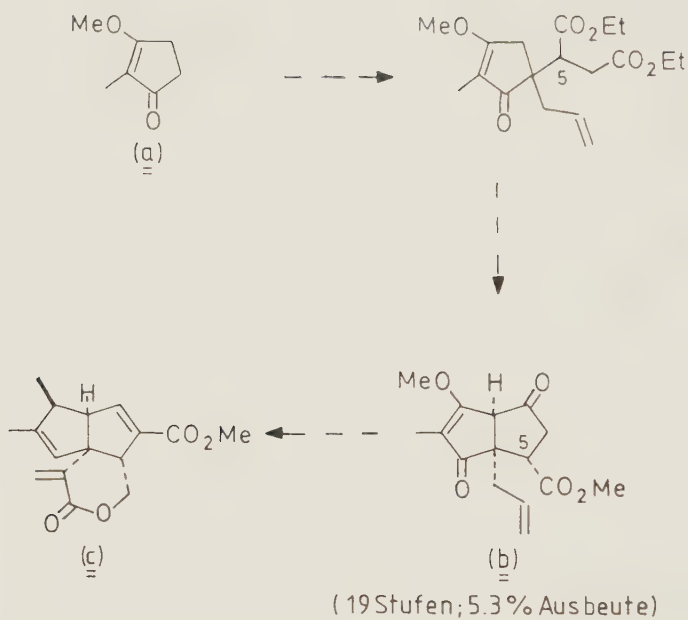


Abb. 5: Parson, Schlessinger, Quesada¹⁶.

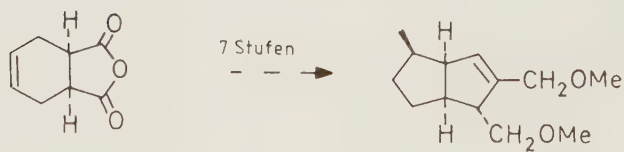


Abb. 6: Plavac, Heathcock¹⁷

reagierte bevorzugt dasjenige Isomere, welches im Pentalenprodukt die cis-Anordnung der Allyl- und der C-5-Estergruppe ergab. Weitere 15 synthetische Operationen schlossen sich zur Vervollständigung der Sequenz an (b)+(c).

Ein anderer Zugang zum Pentalen-System wurde von Plavac und Heathcock erarbeitet (Abb. 6)¹⁷. Über weiterführende Fortschritte in Richtung Pentalenolacton ist jedoch bisher nicht berichtet worden.

Die bisher kürzeste Synthese einer Verbindung der Pentalenolactonfamilie wurde von Paquette et al. beschrieben (Abb. 7)¹⁸. Ausgehend von 4,4-Dimethylcyclopentenon wurde in einer 3-stufigen Sequenz ein bicyclischer Grundbaustein (a) mit einer Ausbeute von 71% dargestellt. Der nachfolgende Aufbau des quaternären Zentrums erfolgte durch eine 1,4-Addition (b), gefolgt von mehreren Manipulationen zur Darstellung eines geeigneten Lacton-Vorläufers (c). Durch anschließendes Homologisieren der Ketogruppe zum α,β -ungesättigten Ester und durch Aufbau des ungesättigten Lactonringes wurde das d,l-Pentalenolacton E als Methylester zugänglich gemacht.

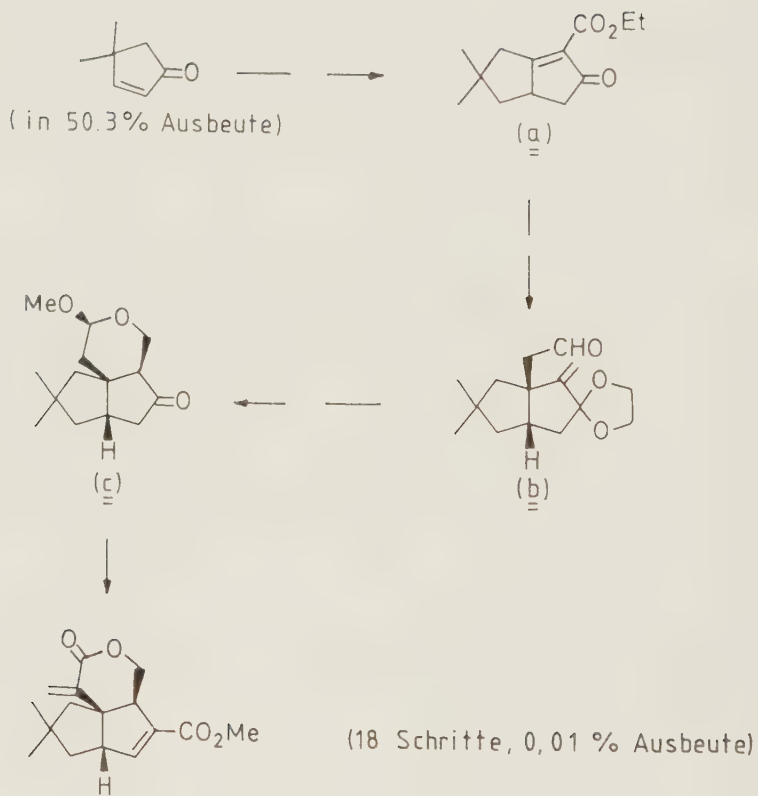


Abb.7: Paquette et al.¹⁸

3. Ziele der vorliegenden Arbeit

Die Nachteile der bisherigen Arbeiten sind:

- Die Synthesen führen zu Racematen.
- Das Pentalenolacton-Grundgerüst wird relativ spät in den betreffenden Sequenzen aufgebaut.
- Die Synthesen sind durch die Vorgabe des Substitutionsmusters spezifisch auf ein Endprodukt zugeschnitten.

Die Ziele der vorliegenden Arbeit können wie folgt zusammengefaßt werden:

- a. Der Zugang zum Pentalenolacton-Grundgerüst soll zusätzlich auch die Einführung von optischer Aktivität erlauben. Dies wäre im Hinblick auf pharmakologische Anwendungen wünschenswert.
- b. Die tricyclische Pentalenopyranonstruktur soll schon in einem frühen Stadium der Synthese und in wenigen Schritten aufgebaut werden. Dieses Vorgehen erscheint im Hinblick auf der Suche nach biologisch aktiven Vorläufern wesentlich. Auch eröffnet diese Strategie die Möglichkeit der mikrobiologischen Weiterverarbeitung von Zwischenstufen.
- c. Der z.B. photochemisch aufgebaute zentrale Baustein soll so geartet sein, daß er eine vielseitige Erweiterung des Substitutionsmusters ermöglicht.

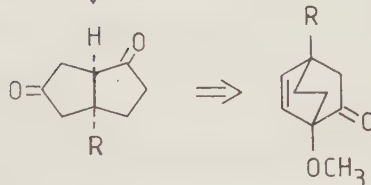
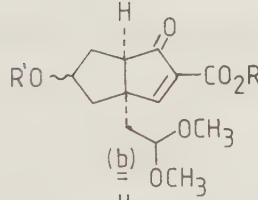
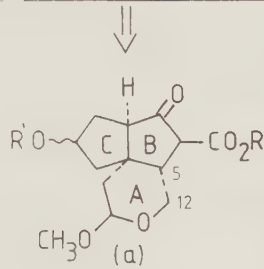
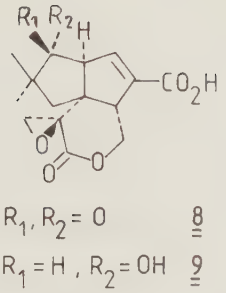
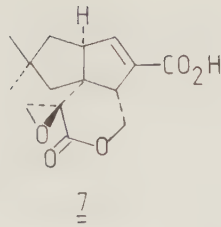
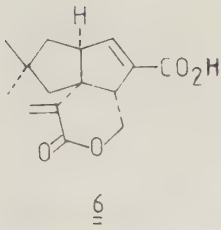
III. HAUPTTEIL

1. Syntheseplan

Am Anfang unserer Syntheseüberlegungen stand die Vorstellung, daß ein entsprechend wie (a) (Abb.8) funktionalisierter Pentalenopyranolether-Baustein einen brauchbaren synthetischen Zugang zu den vielfältigen Strukturvarianten der Pentalenolactone (6 bis 9) erlauben sollte.

In diesem Grundkörper (a) liegt Ring A als geschütztes Lactol vor. Dies ermöglicht, unter basischen Bedingungen vorerst die erforderlichen Transformationen der Ringe B und C vorzunehmen und dann mittels aus der Literatur bekannter Verfahren (Lactol-etherspaltung; Oxidation zum Lacton; Einführen der exocyclischen Methylengruppe zu 6; Sharpless-Oxidation zu 7, 8 und 9) die Synthese zu vollenden.

Die Ringe B und C von (a) sind durch Sauerstofffunktionen in unterschiedlichen Oxidationsstufen differenziert. Ring B kann so durch Reduktion der Ketogruppe und Abspaltung von Wasser in den α,β -ungesättigten Ester überführt werden. Zur Funktionalisierung von Ring C kann, nach Entfernung der Etherschutzgruppe, vorerst zum Keton oxidiert werden. Durch anschließende geminale Dimethylierung würden die Verbindungen 6 und 7 erreicht. Andererseits könnten durch vorhergehende Hydroxylierung nach Vedejs¹⁹ zum α -Hydroxyketon in Ring C und nachfolgende geminale Dimethylierung die Vorstufen für 8 und 9 zugänglich gemacht werden.



23, 24

23, 15 $R = CH_2CH(OCH_3)_2$

24, 22 $R = CH_2CH_2OCH_3$

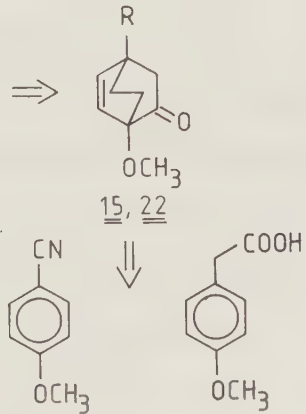


Abb.8 : Retrosynthetisches Schema

Die retrosynthetische Analyse mit Spaltung der Bindung zwischen C-5 und C-12 in (a) führt z. B. zum α,β -ungesättigten γ -Dimethoxyethyl-Keton (b). Aus der Literatur ist bekannt, daß bei Anregung mit Licht, α,β -ungesättigte γ -Dimethoxymethyl-cyclohexenone aus dem $S_2(\pi, \pi^*)$ -Zustand unimolekulare Reaktionen eingehen, die zum $S_2 \rightarrow S_1$ -Übergang parallel laufen. Die Reaktionen aus dem S_2 -Zustand sind Zyklisierungsprozesse, die eine Methoxyl-wasserstoff-Übertragung zum α -Kohlenstoffatom des Enonsystems und Ringschluß an der β -Position beinhalten (Abb.9)²⁰.

Geplant ist, diesen photochemischen Prozeß zum Aufbau des Lactolringes C in einer analogen Reaktionsfolge ((b) $\rightarrow$ (a)) anzuwenden (Abb.10). Abstandsmessungen am Dreidingmodell von (b) zeigen, daß das zu abstrahierende Methoxy-Wasserstoffatom bezüglich der Enon- α -Position sich in einer günstigen Lage befinden dürfte. Der in der geplanten Reaktion entstehende Sechsringlactol-Ether sollte thermodynamisch ebenso begünstigt sein, wie die aus der Literatur bekannten analogen Fünfring-Zyklisierungen. Die Verwendung dieser Reaktion bietet den Vorteil, in einer einstufigen Transformation ein als Lactolether geschütztes Lacton zu erzeugen. Die für diese Photozyklisierung erforderliche γ -Dimethoxyethyl-Seitenkette kann, bei Vermeidung von sauren Reaktionsbedingungen auf den Nachfolgestufen, bereits zu Beginn der Synthese eingebaut und so das quarternäre Zentrum vorgegeben werden. Andererseits ist es auch möglich, die Methoxyethyl-Seitenkette zu verwenden (Formel 24, Abb.8) und diese nach erfolgter Oxadi- π -methan-Umlagerung, durch Etherspaltung, Autoxidierung und Acetalisierung in die Acetalseitenkette überzuführen.

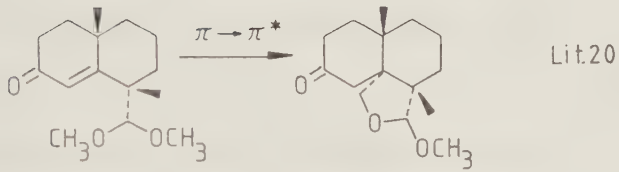
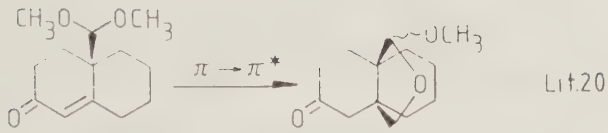


Abb.9. $\pi \rightarrow \pi^*$ induzierter Ringschluß (Literaturbeispiele).

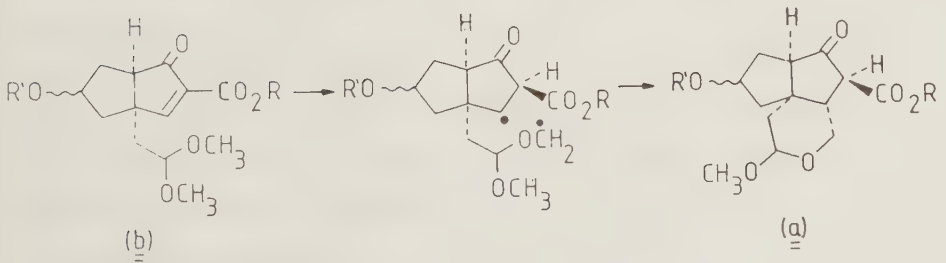


Abb.10: $\pi \rightarrow \pi^*$ induzierter Ringschluß zum Lactolether (a).

Retrosynthetische Vorläufer des Synthesebausteins (b) sind die bicyclischen Ketone 15 und 22, welche durch Oxadi- π -methan-Umlagerung in die Bicyclo[3.3.0]octanone 23 und 24 (Abb.8) überführt werden können. Über die Anwendung der Oxadi- π -methan-Umlagerung zum Aufbau cyclopentanoider Naturstoffe wurde in jüngster Zeit in einem Übersichtsartikel von Demuth und Schaffner²¹ berichtet.

Die Oxadi- π -methan-Umlagerung von β,γ -ungesättigten Ketonen läuft üblicherweise aus dem tiefstliegenden Triplett-Zustand $T_1(n,\pi^*)$ ab und beinhaltet formal einen 1,2-Acylshift mit gleichzeitigem Dreiringeschluß (Abb.11). Das bei Übertragung dieser mechanistischen Vorstellungen auf unseren Fall zu erwartende Primärprodukt (c) (Abb.11) wird im Laufe der Umlagerung der Verbindungen 15 bzw. 22 über die Zwischenstufen (a) und (b) wohl mit großer Wahrscheinlichkeit gebildet; es wird jedoch schwierig sein, dieses zu isolieren²². Wir konnten zeigen, daß der Dreiring entweder in einem zweiten photochemischen Schritt, oder aber thermisch in einem säurekatalysierten Schritt durch die gegebene Donor-/Akzeptor-Substitution geöffnet werden kann. Über detaillierte mechanistische Aspekte dieser Umlagerung wird in einem späteren Kapitel eingehender berichtet (Kap.5). Das quarternäre Zentrum C-5 der Photoprodukte (c) wird bereits durch die bicyclischen Vorstufen 15 bzw. 22 vorgegeben. Seine Konfiguration bleibt während der Umlagerung erhalten. Die Ketone 15 und 22 sollten aus den aromatischen Vorläufern p-Methoxybenzylcyanid und p-Methoxyphenylessigsäure zugänglich sein.

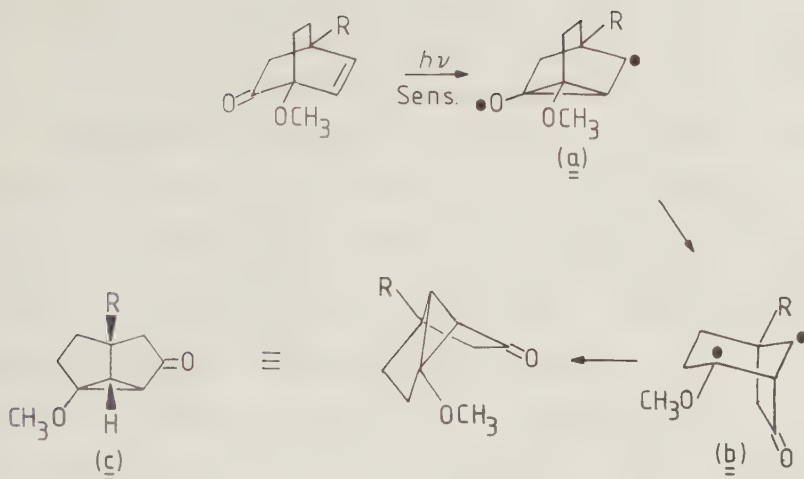


Abb.11: Mechanismus der Oxa-di- π -methan-Umlagerung.

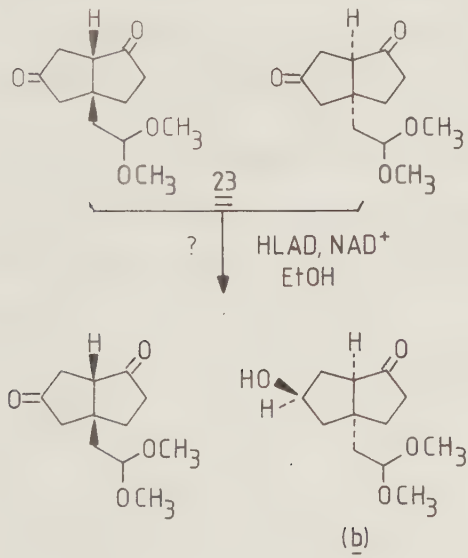


Abb.12: Regio- und enantioselektive Reduktion der Ketogruppen in Verb. 23.

Im Laufe der weiteren Funktionalisierung von 23 bzw. 24 müssen die beiden Ketogruppen differenziert werden. Es war geplant, KS-Selektrid einzusetzen oder mit Hilfe eines Enzymsystems regio- und enantioselektiv zu reduzieren. Aus der Literatur ist das gekoppelte Substrat-Coenzym-System Keton-Ethanol-NAD⁺-HLAD für die enantiospezifische Reduktion von Ketonen bekannt²³. Allgemein werden dabei die (S)-Alkohole in enantiomer reiner Form als Produkte gefunden; α -substituierte Ketone werden nicht reduziert. Erfahrungen in der Arbeitsgruppe Demuth²⁴ mit diesem Enzymsystem bei der Reduktion von Bicyclo[3.3.0]octanonen gaben zu der Hoffnung Anlaß, daß die Reaktion z.B. auf die Verbindungen 23 ($\rightarrow$ (b)) angewendet werden kann (Abb.12).

Im weiteren Verlauf der Synthese-Sequenz müßte auf der Stufe von (b) (Abb.12) in α -Stellung zur Carbonylgruppe eine Esterfunktion über das Enolat eingeführt werden. Die dafür erforderliche Regioselektivität der Enolatbildung sollte aus kinetischen Gründen gewährleistet sein. Gleichzeitig würde die im anderen Ring vorliegende Hydroxylgruppe bei Einsatz von Diethylcarbonat als Carboxylierungsreagenz in Form eines Carbonates geschützt werden.

2. Darstellung von 4-Dimethoxyethyl-1-methoxy-
bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (15)
- 2.1. Darstellung von 1-Dimethoxyethyl-4-methoxy-
cyclohexa-1,4-dien (13)

Ausgehend von 4-Methoxybenzylcyanid (10) wurde durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid²⁵ p-Methoxyphenyl-acetaldehyd (11) in einer Ausbeute von 96% (Reinheit 99.1%, GC) hergestellt (Abb. 13). Diese Darstellungsmethode von 11 ist im Vergleich mit den bekannten Verfahren²⁶ besser in Bezug auf die Ausbeute und einfacher in der Durchführung. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung mit Methanol und einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure in Gegenwart von ortho-Ameisensäuretrimethylester bei 0 °C acetalisiert²⁷. 1-Dimethoxyethyl-4-methoxybenzol (12) wurde so in einer Ausbeute von 82% mit befriedigender Reinheit (95.6%, GC) erhalten und es konnte direkt für die weiterführenden Reaktionen eingesetzt werden. Für die routinemäßige präparative Darstellung von 12 ziehen wir unseren Weg gegenüber dem in der Literatur beschriebenen Zugang²⁸ vor (Vermeidung des verwendeten giftigen Thalliums). In Anlehnung an Birch et al.^{29,30} wurde das Acetal 12 in Methanol gelöst und mit Natrium in flüssigem Ammoniak umgesetzt. Durch Destillation wurde eine farblose, klare Flüssigkeit erhalten. Das Gaschromatogramm zeigte eine Hauptkomponente (75%), die mittels Flash-Chromatographie³¹ an Kieselgel auf 83% angereichert werden konnte. Die spektroskopischen Daten sind mit der für 13 vorgeschlagenen Struktur konsistent: Charakteristische Schwingungen im IR liegen bei 1680 (Enolether) und bei 1670 cm⁻¹.

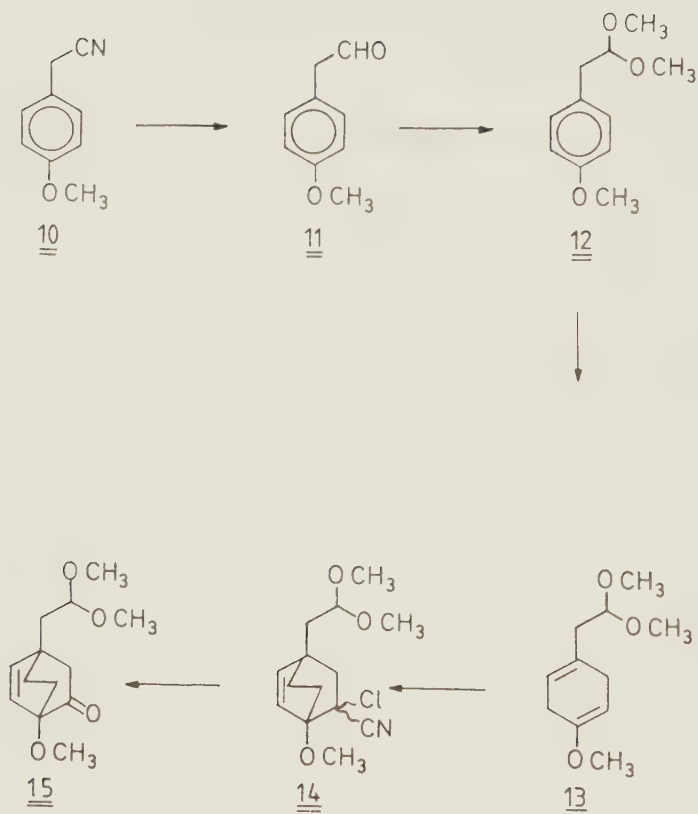


Abb. 13

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt die olefinischen Protonen als Multipletts bei 5.48 und 4.62 δ (Enolether). Als Nebenprodukte (9%) wurden 1-Dimethoxyethylcyclohexen und 3-Dimethoxyethylcyclohexen gefunden. Das Auftreten dieser Nebenprodukte muß auf die kinetisch kontrollierte anfängliche Bildung einer kleinen Menge des 1,3-konjugierten Diens und seine weitere Reduktion zum Radikalanion und Abspaltung eines Methoxidanions zurückgeführt werden³².

2.2. Darstellung von 2-Chlor-4-dimethoxyethyl-1-methoxy-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-carbonitril (14).

Zum Aufbau des Bicyclo[2.2.2]octenon-Gerüsts wurde die Diels-Alder-Reaktion³³ verwendet (Abb. 13). Dabei sollte die Kontrolle über die Regioselektivität im Additionsschritt durch die Enol-Methoxygruppe im $\Delta^{1,3}$ -Isomeren von 13 gewährleistet sein. Derartige Orientierungsphänomene können mit Hilfe der Grenzorbitalmethode³⁴ erklärt werden. Es ist auch bekannt, daß 1,4-Diene in situ zu den 1,3-Dienen isomerisieren³⁵; somit kann in unserem Fall direkt die Verbindung 13 eingesetzt werden. Als Dienophilkomponente muß ein Ketenequivalent verwendet werden, da Keten selbst keine [4+2]-Additionen eingeht, sondern bevorzugt in einem [2+2]-Modus reagiert und damit verbunden auch leicht dimerisiert. Es bieten sich mehrere Äquivalente³⁶ an. Nach einer vergleichenden Untersuchung von Evans^{35e} über die Eignung von 2-Acetoxyacrylnitril, Vinylisobutylester und 2-Chloracrylnitril ergibt das Letztere bei Temperaturen von weniger als 100 °C durchwegs die höheren Ausbeuten. Außerdem wird eine hervorragende

Regioselektivität gefunden, und das Chlornitriladdukt kann in guter Ausbeute in einem Schritt in das gewünschte Keton umgewandelt werden.

In Anlehnung an Evans^{35e} wurde 13 mit Chloracrylnitril unter Zusatz von Phenothiazin in Benzol am Rückfluß erhitzt. Da auch nach 10 Stunden keine Umsetzung zu beobachten war, wurden die Reaktionsbedingungen systematisch variiert. Die Bedingungen und die Ergebnisse dieser Versuchsvariationen sind in Tabelle 1 im Experimentellen Teil zusammengestellt. Änderungen des Lösungsmittels (Chloroform, Toluol) mit und ohne Phenothiazin sowie Variation der Menge an Chloracrylnitril ergaben unbefriedigende Resultate. Auch die Zugabe von Natriumcarbonat, um Spuren an Säure zu neutralisieren, brachte keine wesentliche Verbesserung. Ebenso verliefen Versuche unter Zusatz von Kupfertetrafluoroborat³⁷ als Katalysator negativ. Das beste Ergebnis wurde ohne Lösungsmittel und ohne Inhibitor bei 100 °C erzielt. Die Ausbeute an isoliertem Epimerengemisch 14 betrug 56%. In den Spektren einer analytischen Probe von 14 sind u.a. IR-Banden bei 1680 cm⁻¹ für die Doppelbindung sowie bei 2260 cm⁻¹ für die Nitrilgruppe und eine NMR-AB-Signalgruppe bei 6.46 und 6.20 δ mit einer Kopplungskonstanten von 10 Hz für die olefinischen Protonen besonders erwähnenswert. Die Abspaltung von C₂H₂ClN⁺ aus dem massenspektroskopischen Molekularpeak (m/e = 254 $\rightarrow$ 198) stellt ein weiteres strukturanalytisches signifikantes Merkmal dar. Zur Interpretation des ¹³C-Spektrums wurden die Daten mit denjenigen der exo- und endo-Isomeren von 2-Chlor-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonitril³⁸ verglichen. Demzufolge ist die Hauptkomponente des Gemisches das 2-endo-

Chlor-Isomere. Die β, γ -olefinischen Kohlenstoffatome der Hauptmenge liegen bei 129.20 (C- β) und 136.74 δ (C- γ) und das zur Carbonylgruppe α -ständige Brückenkopfkohlenstoffatom C-1 bei 80.51 δ . Das geringere Epimere zeigt für diese Kohlenstoffatome drei Signale bei 130.37 (C- β), 139.44 (C- γ) und 83.23 δ (C-1). Die quaternären Kohlenstoffatome wurden durch ^1H -Breitbandentkopplung mit kleiner Leistung sichtbar gemacht. Dabei erscheinen diese als Singulett und die CH_n -Gruppen verschwinden infolge unvollständiger Entkopplung als verbreiterte Signale von geringer Amplitude³⁹.

Damit ist auf Grund der spektroskopischen Daten von 14 eine, qualitativ a priori erwartete, Regioselektivität der Diels-Alder-Addition gesichert.

2.3. Hydrolyse des Diels-Alder-Produktes 14.

Darstellung des Ketons 15

Zur Umwandlung eines α -Chlornitril vom Typ 14 (Abb. 13) in das entsprechende Keton wird meist KOH ^{38,41} verwendet. Eine Ausbeutesteigerung kann mit einer Mischung von $\text{Na}_2\text{S}/\text{KOH}$ ^{35e,40} in siedendem Ethanol/Wasser erreicht werden. Der Mechanismus dieser basischen Hydrolyse von α -Chlornitrilen wurde kürzlich eingehender untersucht⁴¹. Es wurde bewiesen, daß α -Chloramide als Zwischenverbindungen entstehen. Das Chloramid wird bei Verdrängung des Chlors durch das benachbarte Amidion in ein Iminooxiran umgewandelt und entweder direkt durch Abspaltung von HCN , oder durch baseninduzierte Fragmentierung über das Cyanhydrin in das Keton

überführt. Bei der Durchführung dieser Reaktion mit gereinigtem Diels-Alder-Produkt 14 konnte in einer Ausbeute von 83% das Keton 15 erhalten werden. Routinemäßig wurde das Rohgemisch der Diels-Alder-Reaktion hydrolysiert, wobei in einer Ausbeute von 70% das Keton 15 isoliert wurde.

Die Carbonylschwingung im IR-Spektrum von 15 liegt bei 1725 cm^{-1} . Diese Bandenlage ist für Bicyclo[2.2.2]octenone charakteristisch⁴². Das UV-Spektrum entspricht den Eigenschaften, wie sie für β,γ -ungesättigte Ketone bekannt sind^{43a}, mit Maxima bei 300 nm ($\epsilon = 133$) und 233 nm ($\epsilon = 3766$). Infolge der schwächeren Kopplung zwischen der C=C-Doppelbindung und der C=O-Gruppe, ist die zweite Bande der β,γ -ungesättigten Ketone kürzerwellig als diejenige von α,β -Enonen, und sie wird einem "Charge-Transfer"-Übergang zugeordnet. Ferner ist die erste Bande gegenüber unkonjugierten Ketonen wesentlich verstärkt. Diese Absorption ist ein $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang⁴³. Im ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 15 erscheinen die olefinischen Protonen bei 6.37 (CH_2-6) und $6.21\text{ } \delta$ (CH_2-5) mit Kopplungskonstanten von 9 Hz . Dies entspricht den Verschiebungen der analogen Protonen in der Vergleichsverbindung 1-Methoxy-4-methylbicyclo[2.2.2]octenon⁴⁴ (6.05 und $6.22\text{ } \delta$, $J = 8.6\text{ Hz}$). Die Acetalgruppierung ergibt ein Triplet bei $4.56\text{ } \delta$ (tertiäres Proton), sowie ein Singulett bei $3.33\text{ } \delta$ (6 Methylprotonen). Das ^{13}C -NMR-Spektrum konnte durch Vergleich mit Bicyclo[2.2.2]octenon^{45a} und dem 4-Methyl-Homologen^{45b} sowie 1-Methyl- und 4-Methoxybicyclo[2.2.2]octanon^{45c} zugeordnet werden. Zusätzlich wurde 1-Methoxy-4-methylbicyclo[2.2.0]octenon⁴⁶ nach einer Vorschrift von Evans^{35e} dargestellt und die ^{13}C -NMR-Spektren

vermessen. Der ^{13}C -Daten-Vergleich mit der letzteren Verbindung ergab eine sehr gute Übereinstimmung. Die ausführliche Zuordnung ist im Experimentellen Teil dargestellt.

2.4. Zusammenfassung

Ausgehend vom käuflichen 4-Methoxybenzylcyanid (10) konnte durch Reduktion (11, 96%), Acetalisierung (12, 82%), Birch-Reduktion (13) mit anschließender Diels-Alder-Reaktion (14) und Hydrolyse die Verbindung 1-Methoxy-4-dimethoxyethylbicyclo[2.2.2]-octenon (15) in einer 5-stufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von ca. 30% zugänglich gemacht werden.

3. Darstellung von 4-Methoxyethyl-1-methoxy- bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (22)

Parallel zur Darstellung der Verbindung 15 wurde das Keton 22 hergestellt (siehe Abb.14). Es wurde analog zur Synthese von 15 verfahren (Kap.2.) und entsprechend p-Methoxyphenyllessigsäure (16) als Ausgangsverbindung gewählt. Diese konnte mit Lithium-aluminiumhydrid in einer Ausbeute von 96% zum bekannten 2-(4-Methoxyphenyl)ethanol (17)⁴⁷ reduziert werden.

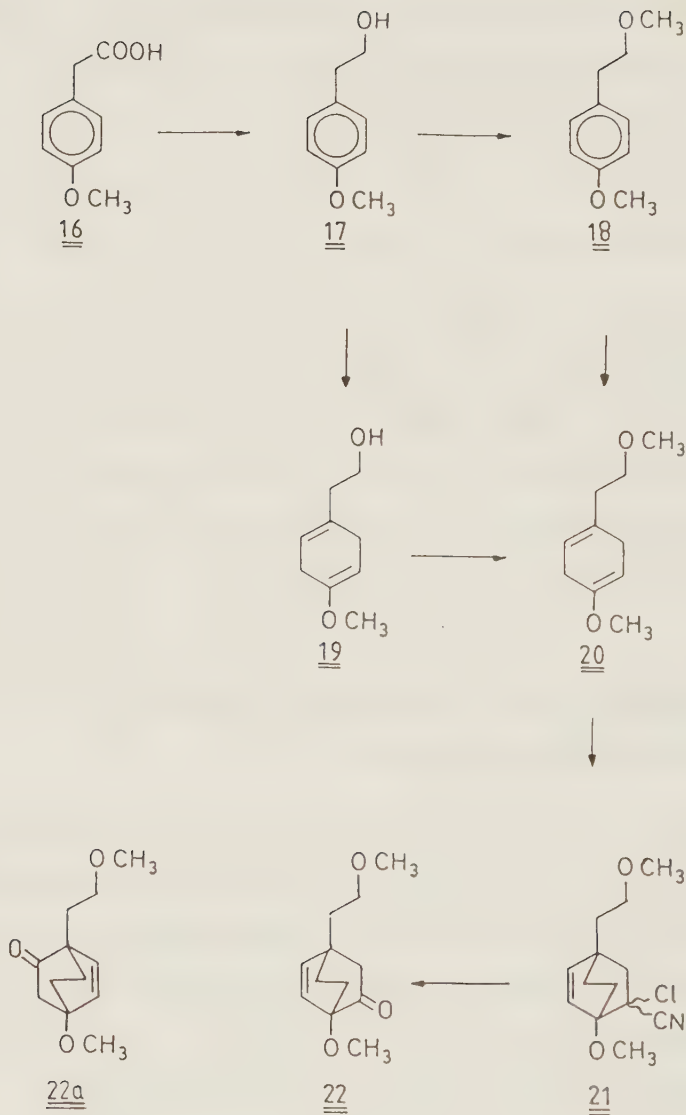


Abb. 14

3.1. Darstellung von 1-Methoxyethyl-4-methoxy-
cyclohexa-1,4-dien (20)

Zur Darstellung von 20 wurden zwei Wege beschritten:
Einerseits wurde 17 mit Methyljodid verethert und das entstandene
18 zu 20 reduziert (siehe Kap. 3.1.2.) oder aber die umgekehrte
Reihenfolge 17 + 19 + 20 eingeschlagen (siehe Kap. 3.1.1.).

3.1.1. Darstellung von 20 über den Weg 17 + 19 + 20

Die Verbindung 19 wurde durch Reduktion des Alkohols 17
mit Natrium in flüssigem Ammoniak und in Gegenwart von Ethanol⁴⁸
hergestellt und konnte so in einer Ausbeute von 87% erhalten wer-
den. Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit der
erwarteten 1,4-Dienstruktur. Charakteristische Schwingungen im
IR-Spektrum befinden sich bei 1690 (Enolether) und 1670 cm⁻¹
(trisubstituierte Doppelbindung). Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt Multi-
pletts bei 5.50 δ (Proton der trisubstituierten Doppelbindung) so-
wie bei 4.65 δ für das olefinische Proton des Enolethers. Bei der
Analyse der Verbindung 19 mittels Gaschromatographie findet teil-
weise eine Isomerisierung zum 1,3-Dien statt. Die Zuordnung
erfolgte gaschromatographisch auf Grund der Tatsache, daß bei der
anschließenden Diels-Alder-Reaktion das 1,4-Dien in situ zum
1,3-Dien isomerisiert wird und dafür übereinstimmende Retentions-
zeiten gefunden wurden. Verbindung 19 konnte nun mit Natriumhydrid
und Methyljodid in einer Ausbeute von 74% zu 20 verethert werden.

3.1.2. Darstellung von 20 über den Weg 17 → 18 → 20

Zur Darstellung von p-Methoxyethylanisol (18) wurde das mit Natriumhydrid erzeugte Alkoholat von 17 mit Methyljodid verethert. Nach Destillation der Reaktionsmischung konnte die Verbindung 18 in einer Ausbeute von 89% isoliert und charakterisiert werden. Ohne weitere Reinigung wurde die Verbindung 18 mit Natrium in flüssigen Ammoniak und in Gegenwart von Ethanol reduziert. Das Rohmaterial wurde durch Destillation gereinigt: Eine Vorfraktion enthielt 1-Methoxyethylcyclohexen; als zweite Fraktion destillierte die Verbindung 20 über (Ausbeute 70%).

3.2. Darstellung von 2-Chlor-4-methoxyethyl-1-methoxy-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-carbonitril (21)

Zur Durchführung der Diels-Alder-Reaktion mit dem $\Delta^{1,3}$ -Isomeren von 20 und 2-Chloracrylnitril wurde eine Reihe von Versuchen durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 2 im Experimentellen Teil aufgeführt sind. Die Versuche in den Lösungsmitteln Benzol, Toluol und Xylol mit Variation der eingesetzten Äquivalente an Chloracrylnitril und unter Verwendung von Phenothiazin als Radikalfänger ergaben, im Gegensatz zu den entsprechenden Versuchen zur Darstellung von 14 (Kap. 2.2), Cycloadditionsprodukte in einer Ausbeute von 10% bis 68% (GC). Allerdings sind die Reaktionszeiten im Vergleich zur Darstellung von 14 erheblich länger (34 Stunden für 21; 5 Stunden für 14). Analog der Darstellung von 14 führten auch hier die mit TiCl_4 und AlCl_3

durchgeführten Lewissäure-katalysierten Reaktionen⁴⁹ nicht zum gewünschten Additionsprodukt. Das beste Ergebnis wurde in Toluol bei Siedetemperatur erzielt. Die Ausbeute an isoliertem Epimeren-gemisch 21 betrug 64%. Im IR-Spektrum dieses Epimeren-Gemisches von 21 erkennt man schwache Signale bei 2280 (Nitril) und 1610 cm^{-1} (Olefin). Zur Deutung des NMR-Spektrums wurden die spektroskopischen Daten der 2-Epimeren des 2-Chlor-2-cyano-5-nor-bonens⁵⁰ verwendet. Danach bestand das Gemisch aus ca. 75% 2-endo-Chlor-4-methoxyethylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-exo-carbonitril. Routinemäßig wurden die Diels-Alder-Rohgemische ohne Reinigung und Trennung weiter verwendet und direkt hydrolysiert.

3.3. Darstellung von 22 und Isolierung von 22a

Das Rohprodukt 21 der Diels-Alder-Reaktion wurde mit Na_2S in einer wässrigen KOH-Lösung analog der Darstellung von 15 (Kap. 2.3.) hydrolysiert und durch Destillation gereinigt; dabei fielen 73% des Ketons 22 an. Die Carbonylgruppe von 22 erscheint im IR-Spektrum bei 1725 cm^{-1} . Die Interpretation des ^1H -Spektrums und des ^{13}C -Spektrums erfolgte in analoger Weise, wie sie bereits für die Verbindung 15 beschrieben wurde (Kap. 2.3.). Das UV-Spektrum zeigt bei 304 nm den $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang ($\epsilon = 593$) und bei 252 nm den $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang ($\epsilon = 2543$). Die Verbindung ergibt im Massenspektrum den korrekten Molekülpeak von $m/e = 210$.

3.3.1. Isolierung von 22a

Bei der Hydrolyse des Rohproduktes von 21 entstanden neben 22 in geringer Prozentzahl zwei weitere Produkte mit kürzeren Retentionszeiten. Durch Flash-Chromatographie des Destillats konnte 22a (Abb.14) isoliert werden. Die Verbindung zeigt im IR-Spektrum eine Carbonylschwingung bei 1720 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erkennt man zwei Dubletts bei 6.50 und 6.03 δ mit Kopplungskonstanten von je 9 Hz. Berechnet man den Einfluß einer Alkylsubstitution an C-1 und einer Methoxylsubstitution an C-4 von Bicyclo[2.2.2]octenon, so erhält man berechnete Verschiebungen von 6.59 (CH-6) und 6.00 δ (CH-5), welche in guter Übereinstimmung mit den gefundenen Werten für 22a sind. Ferner erscheinen die Methylprotonen der Methoxygruppe im Vergleich zu 22 um $\Delta\delta = -0.15$ wegen des größeren Abstandes zur Carbonylgruppe Hochfeld-verschoben. Aufgrund des β -Entschirmungseffekts der Methoxygruppe erscheinen die Methylenprotonen in α -Stellung zur Carbonylgruppe im Vergleich zu 22 um $\Delta\delta = 0.18$ Tieffeld-verschoben.

3.4. Zusammenfassung

Ausgehend von Verbindung 16 konnte durch Reduktion zum Alkohol (17, 95%), Birch-Reduktion zum Dien (19, 79%), Veretherung (20, 90%), Diels-Alder-Reaktion (20, 58%) und anschließende Hydrolyse (22, 69%) die Verbindung 22 in einer Gesamtausbeute von ca. 29% dargestellt werden.

4. Photochemische Umlagerungen der Verbindungen

15, 22 und 22a

Die bicyclischen Ketone 15 und 22 wurden durch eine Oxadi- π -methan-Umlagerung in die Bicyclo[3.3.0]octandione 23 und 24 (siehe Abb. 15) überführt. Der Reaktionsmechanismus ist, nachdem Givens et al.⁵¹ die allgemein für β,γ -ungesättigte Ketone charakteristischen Umlagerungen von Bicyclo[2.2.2]octenon beschrieben hatte, in der Folgezeit detailliert untersucht worden⁵²⁻⁵⁴ (vgl. dazu Abb. 11). Die alternativ mögliche photolytische α -Spaltung, die zu einem Acyl/Allyl-Diradikal und durch anschließende Rekombination in Allylstellung zum Produkt der 1,3-Acylwanderung führt, erfolgt aus den n,π^* -angeregten Singulett- und Triplett-Zuständen des β,γ -Enons, den $S_1(n,\pi^*)$ bzw. $T_2(n,\pi^*)$ -Zuständen. Die Oxadi- π -methan-Umlagerung hingegen verläuft ebenso spezifisch aus dem tiefstliegenden Triplett-Zustand $T_1(\pi,\pi^*)$. Um eine selektive Bildung des Oxadi- π -methan-Produktes zu gewährleisten, muß daher eine Anregung zu S_1 durch direkte Lichtabsorption des Edukts vermieden werden. Außerdem müssen die Triplettenergien von Enon und Sensibilisator aufeinander abgestimmt sein. E_T des Sensibilisators soll zwischen T_1 und T_2 des Enons liegen, so daß gezielt nur der tieferliegende Triplett-Zustand angeregt wird. Auf dem darauf basierenden, jedoch erweiterten photochemischen Mechanismus der Umlagerung der Methoxyl-substituierten Enone 15 und 22 wird in Kapitel 5 näher eingegangen.

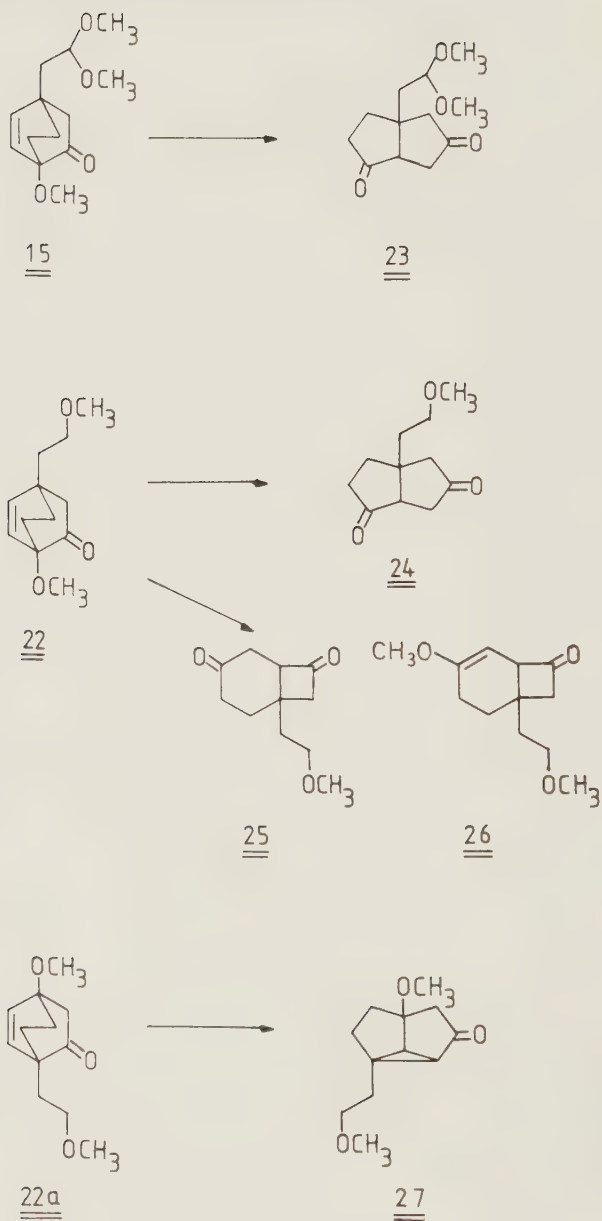


Abb. 15: Photochemische Transformationen

4.1. Darstellung von 23 durch sensibilisierte Belichtung von 15

Zur Darstellung von 23 wurden einprozentige Lösungen des Ketons 15 in den Lösungsmitteln Aceton, Benzol und in Mischungen von Toluol/Aceton (2:1 und 1:1) mit jeweils 20% Acetophenon ($E_T = 74$ Kcal/Mol) bei $\lambda > 340$ nm belichtet. Der Reaktionsverlauf konnte mittels Gaschromatographie und IR-Spektroskopie verfolgt werden. Nur im Falle von Aceton als Lösungsmittel wurden brauchbare Ausbeuten an 23 erzielt. Nach chromatographischer Abtrennung des Acetophenons wurde 23 in einer Ausbeute von 67% isoliert. Sensibilisierungsversuche mit p-Hydroxyacetophenon, welches eine vergleichbare Triplettenergie mit Acetophenon hat und vorteilhafterweise aus dem Belichtungsgemisch ausgewaschen werden kann, scheiterten. Neben unumgesetztem Edukt 15 enthielt das Belichtungsgemisch eine Vielzahl von Nebenprodukten. Das gleiche gilt für die Reaktionen unter Verwendung der Lösungsmittel Benzol und Toluol/Aceton. Bei Verwendung von Aceton als Sensibilisator ($E_T = 80$ Kcal/Mol) und Lösungsmittel zugleich konnte nach Belichtung bei 300 nm im Quarzgefäß die Verbindung 23 in einer Ausbeute von lediglich 49% isoliert werden. Im IR-Spektrum einer analytisch reinen Probe dieses Photoproduktes erscheint die Carbonylschwingung bei 1740 cm^{-1} . Das massenspektrometrisch bestimmte Molekulargewicht von 226 zeigt, daß die photochemische Umlagerung mit dem Verlust eines CH_2 -Fragmentes verbunden ist. Im ^1H -NMR-Spektrum tritt im Bereich 2.17 - 2.60 δ der Signalkomplex der sieben in α -Stellung zu den Carbonylgruppen befindlichen Protonen auf. Das ^{13}C -NMR-Spektrum konnte durch Vergleich mit

1-Methylbicyclo[3.3.0]octan-4-on⁵⁵ zugeordnet werden. Charakteristisch sind die beiden Carbonylabsorptionen bei 219.50 und 215.78 δ .

4.2. Darstellung von 24 durch sensibilisierte Belichtung von 22

Zur Darstellung der Verbindung 24 wurde das Keton 22 in Aceton gelöst, mit Acetophenon versetzt und 144 Stunden bei $\lambda > 340$ nm belichtet. Nach chromatographischer Trennung an Kieselgel konnte in einer Ausbeute von 63% die Verbindung 24 isoliert werden. Die mit Aceton sensibilisierte Belichtung bei 300 nm ohne Zusatz von Acetophenon ergab eine Ausbeute von 56%. Der Molekülpeak von $m/e = 196$ im Massenspektrum zeigt auch hier den Verlust von CH_2 bei der photochemischen Umlagerung an. Das IR-Spektrum der Verbindung weist als charakteristische Absorption 1740 cm^{-1} (C=O) auf. Im ^1H -NMR-Spektrum entspricht im Bereich 2.67 - 1.94 δ ein Signalkomplex den sieben Protonen in α -Stellung der Carbonylgruppen. Die Daten des ^{13}C -NMR-Spektrums sind in Übereinstimmung mit der erwarteten Struktur; die Zuordnung erfolgte analog zu 23 (Kap. 4.1.).

4.3. Darstellung von 27 durch sensibilisierte Belichtung von 22a

Ein Produktgemisch, das neben einer nicht identifizierten Verbindung (22%) als Hauptkomponente das Keton 22a enthielt, wurde in einer einprozentigen Lösung in Aceton bei 300 nm (Quarzgefäß) vier Stunden belichtet. Das Gaschromatogramm zeigte, daß neben dem Edukt 22a und dem unverändert gebliebenen Nebenprodukt zu 52% die Verbindung 27 entstanden war. Die Reaktionsmischung wurde ohne Reinigung spektroskopiert. Das Massenspektrum von 27 wurde durch partielle Verdampfung erhalten. Das Molekulargewicht von 210 wies diesmal das Hauptprodukt als ein Isomeres des Ausgangsmaterials (22a) aus. Im ^1H -NMR-Spektrum beträgt das Integrationsverhältnis des Triplets bei 3.43 δ ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) zum Singulett ($-\text{OCH}_3$) bei 3.35 δ 1:3, d.h. die Signale der beiden Methoxygruppen fallen zusammen. Bei 2.63 δ findet man ein Multiplett (1 H), welches entsprechend der Verschiebung dieses Protons in der Vergleichssubstanz Tricyclo[3.3.0.0^{2,8}]octan-3-on⁵⁶, dem Proton an C-1 zugeordnet werden kann. Die Carbonylabsorption bei 1710 cm^{-1} im IR-Spektrum entspricht dem Wert für die Vergleichssubstanz.

4.4. Direkte Belichtung von 22 ($\rightarrow$ 25 und 26)

Bei der direkten Belichtung des Ketons 22 in Chloroform bei 300 nm entstand ein komplexes Gemisch, in dem gaschromatographisch 22, 25 und 26 nachgewiesen wurden. Nach chromatographischer

Trennung an Kieselgel wurde die Verbindung 25 in einer Ausbeute von 18% isoliert. Im IR-Spektrum erkennt man zwei Carbonylschwingungen im Verhältnis 1:1 bei 1775 (4-Ring-Keton) und 1710 cm^{-1} (6-Ring-Keton). In Übereinstimmung damit ließ auch das massenspektrometrisch bestimmte Molekulargewicht von $m/e = 196$ auf einen Verlust von CH_2 schließen. Im ^1H -NMR-Spektrum erkennt man die beiden diastereotopen Protonen an C-7 als Multipletts bei 3.47 und 3.07 δ . Bei 2.61 δ liegt das Multiplett des angulären Protons an C-1. Diese Zuordnungen entsprechen den analogen Verschiebungen in der Vergleichssubstanz 4,4,6-Trimethylbicyclo[4.2.0]octan-2,7-dion⁵⁷ (3.47 δ (dd) für C-7 und 2.58 δ (dd) für C-1). Bei der Durchführung der Belichtung in Diethylether wurde ein Gemisch erhalten, in dem nach Gaschromatographie Edukt 22 (21%) sowie die Ketone 25 (4%) und 26 (34%) enthalten waren. Durch Säulenchromatographie konnte 26 angereichert werden. Im IR-Spektrum erscheint bei 1770 cm^{-1} die starke Absorption eines Vierringketons und die Absorption mittlerer Intensität für einen Enolether bei 1655 cm^{-1} . Das massenspektrometrisch bestimmte Molekulargewicht der Verbindung liegt bei $m/e = 210$; d.h. es liegt ein Isomeres des Ausgangsmaterials vor. Das nur qualitativ gemessene UV-Spektrum (n-Hexan) zeigt eine $n-\pi^*$ -Bande bei 305 nm und einen $\pi-\pi^*$ -Übergang bei 275 nm. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint das olefinische Proton des Enolethers bei 4.55 δ als Dublett. Die weitere Zuordnung der Signale erfolgte durch Vergleich mit 6-Methylbicyclo[4.2.0]oct-7-en-2-on⁵⁸.

5. Untersuchung zum Mechanismus der photochemischen
Umlagerung von 22.

Das in der Oxadi- π -methan-Umlagerung von 22 zu erwartende Primärprodukt 29 (siehe Abb. 16) wird lediglich in kleiner Konzentration gebildet und es konnte nur mittels GC/MS-Kopplung nachgewiesen werden. Versuche, 29 zu isolieren scheiterten, da sich dieses Produkt erwartungsgemäß als sehr instabil erwies. Durch die Donor-/Akzeptor-Substitution wird der Dreiring in protischen Lösungsmitteln oder durch Säurekatalyse leicht geöffnet²² (29 $\rightarrow$ (a) in Abb. 17). Die Ringöffnung (29 $\rightarrow$ 24) konnte alternativ als photochemischer Teilschritt der Umlagerung 22 $\rightarrow$ 24 nachgewiesen werden. Zur Klärung des Mechanismus wurde der Reaktionsverlauf der Umlagerung von 22 quantitativ ausgewertet. Zunächst wurden Aceton- und d_6 -Aceton-Lösungen bei 300 nm belichtet und der Reaktionsverlauf mittels Gaschromatographie verglichen. Dabei konnte ein Deuterium-Isotopeneffekt für den Schritt 29 $\rightarrow$ 24 festgestellt werden: 29 wurde in d_6 -Aceton stärker angereichert als in Aceton (vgl. Konzentrations-Zeit-Diagramm im Exp. Teil). Dieser Befund weist auf das Auftreten möglicher Zwischenstufen wie (b) oder (d) hin, wobei Aceton im Grundzustand als H^+ - respektive H^- -Quelle dient und die Reaktion terminiert. Beim Ausschalten des Lichtes blieb 29 unverändert nachweisbar; es reagierte erst weiter ab zum Produkt bei Wiederbelichtung oder nach Zusatz von Säure oder von protischen Lösungsmitteln. Als Folge von restlicher Direktabsorption entstand als Nebenprodukt jeweils 5-10% 1,3-Acyl-umgelagertes Cyclobutandion 25, durch hydrolytische Spaltung des Enolethers entstand 26.

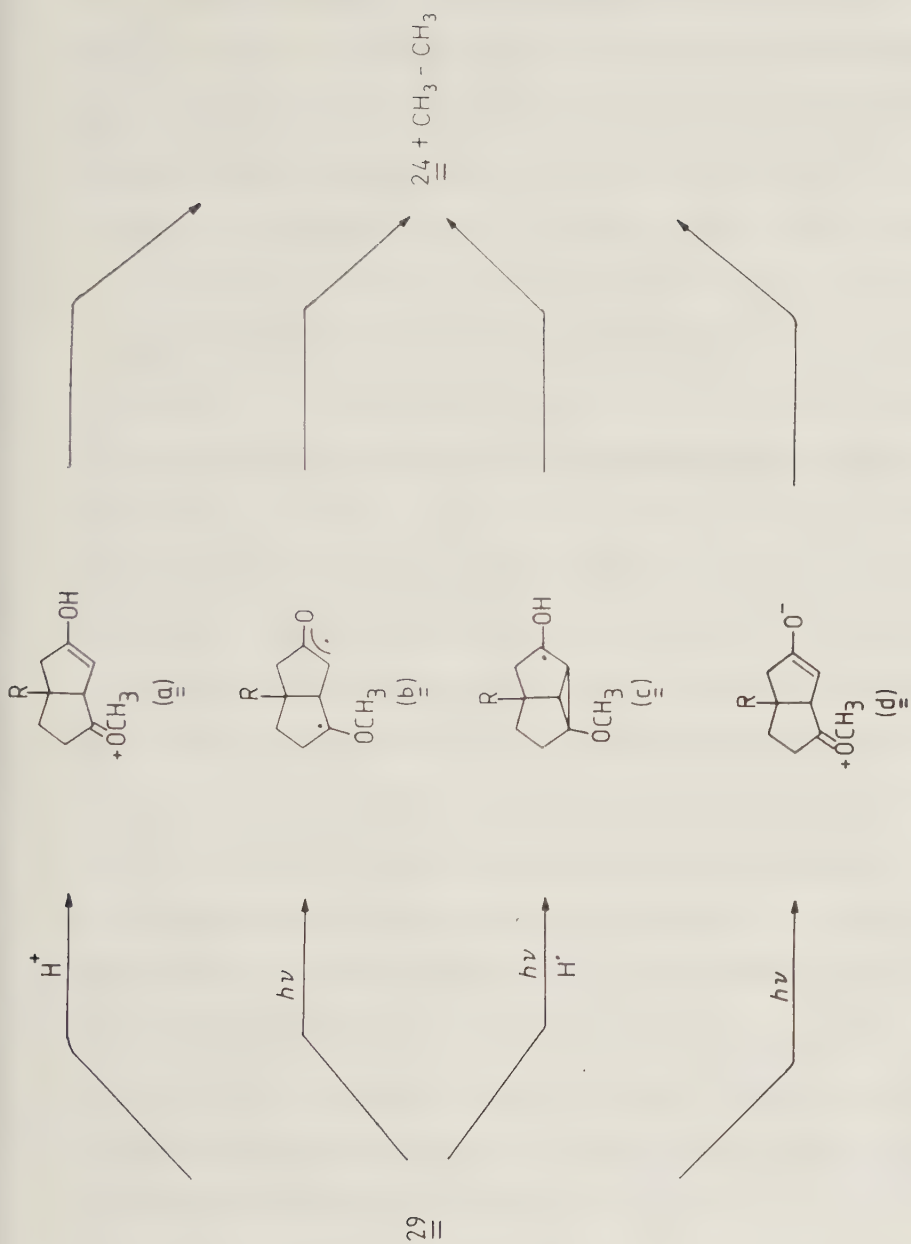


Abb.17: Mögliche Mechanismen für $\underline{\underline{29}} \rightarrow \underline{\underline{24}}$

Bei Verwendung von Acetophenon ($E_T = 73.7$ kcal/mol) als Sensibilisator in Benzol ($\lambda_{\text{Bel.}} > 340$ nm) fielen in geringer Ausbeute dieselben Produkte an, wie sie auch in Aceton gefunden wurden. Als Hauptprodukt entstand das durch Ketenabspaltung gebildete 1,3-Dien 20. Wenn bei gleicher Versuchsanordnung Benzol durch Aceton ersetzt wurde, verlief die 1,2-Acylumlagerung wiederum effizient. Ganz unterbunden wurde die Reaktion in Benzol mit 1-Benzoylcyclohexen ($E_T = 73.3$ kcal/mol), einem mit Acetophenon energetisch gleichwertigen Sensibilisator, der sicher keine H^+ -Quelle darstellt und möglicherweise auch ein schlechter H^+ -Donor ist. Am raschesten verlief die Belichtung von 22 in Aceton mit Zusatz von iso-Propanol (2:1), welches hier zugleich die Rolle eines Proton - wie auch eines guten Wasserstoff-Donors übernimmt; es wird daher kein Primärprodukt 29 gefunden. Bemerkenswert ist, daß man unter diesen Bedingungen auch kein Photoreduktionsprodukt findet, welches durch Wasserstoffabstraktion der Zwischenstufe (c) zu erwarten gewesen wäre.

Bei der Umwandlung des Primärproduktes 29 in das Endprodukt 24 wird formal die Methoxy-Methylgruppe abgespalten. Diese kann radikalisch, carbenoid oder ionisch abgespalten werden. Zur näheren Untersuchung dieser Möglichkeiten wurden die Gasphasen der mit d_6 -Aceton- und Aceton-sensibilisierten Belichtungen von 22 mittels GC/MS-Kopplung analysiert und eine signifikante Bildung von Ethan gefunden. Dieses schließt die ionische Abspaltung der Methylgruppe als Hauptweg aus. Da im Massenspektrum kein Ethylen gefunden wurde, kann auch ein Carbenmechanismus als unwesentlich betrachtet werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der von Rogers^{22b} für die Reaktion 31 + 32 (Abb.16) vorgeschlagene Mechanismus experimentell erhärtet wurde. Als wahrscheinlichste Zwischenstufe für die photochemische Bildung von 24 aus 29 kommt (b) in Frage (Abb.17).

6. Versuche zur chemischen Differenzierung der Ketogruppen in 23 und 24 (+ 33)

6.1. Versuche zur Reduktion von 23 und 24 mit HLAD/NAD⁺/EtOH

Für den weiteren Verlauf der Synthese ist es notwendig die Ketogruppen zu differenzieren, also z.B. die Ketogruppe am Kohlenstoffatom C-3 in den Bausteinen 23 und 24 selektiv zu reduzieren. Wie in der Einführung beschrieben wurde, sollte dieses Ziel mit einem Enzymsystem (HLAD/NAD⁺/EtOH) verwirklicht werden, welches regio- und enantiospezifische Reduktion erlauben sollte (siehe Abb.12). Es ist bekannt, daß Dehydrogenasen wie HLADH fähig sind, die Reduktion von Ketonen zu sekundären Alkoholen mit hoher Stereoselektivität zu bewirken²³. Die Reduktion wird dabei "in vitro" mit den reinen Enzymen in einer Mischung von Wasser und organischen Lösungsmitteln durchgeführt. Da man für diese Reduktionen stöchiometrische Mengen an teurem Coenzym wie Dihydronicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH) benötigt, verwendet man für die präparative Anwendung nur eine geringe Menge des Coenzym und reduziert seine oxidierte Form im Zyklus. Im Falle des HLAD/NAD⁺-

Systems geschieht dies enzymatisch durch ein sogenanntes "gekoppeltes Substratsystem"; dabei wird das zugesetzte Ethanol unter Reduktion von NAD^+ zum Acetaldehyd oxidiert und das Coenzym NADH freigesetzt. In der Praxis wird dabei das Keton in Ethanol gelöst und zu Tris/HCl-Puffer-Lösung⁵⁹ (pH 8.5) gegeben. Der Puffer gewährleistet die Einstellung eines optimalen pH-Bereichs von 8-9. Der bei der Reduktion entstehende Acetaldehyd wird durch Bildung einer Schiff'schen Base mit der freien Aminogruppe des Tris-(hydroxymethyl)-aminomethans aus dem Gleichgewicht entfernt und damit die Reduktion beschleunigt. Bei Versuchen mit 23 und 24 unter verschiedenen Bedingungen (Variation der Temperatur von 20 °C → 50 °C und des Verhältnisses EtOH/Puffer) wurde in keinem Fall eine Reduktion beobachtet, und es wurde ausschließlich Edukt isoliert. Dabei wurde die Reduktionsfähigkeit des Enzymsystems durch Zusatz von Cyclohexanon, welches zum Cyclohexanol reduziert wurde, überprüft.

6.2. Darstellung von 33 durch Reduktion von 23
mit Lithium-trisiamylborhydrid

Lithiumtrisiamylborhydrid (LTSBH), ein sterisch gehinder-
tes Trialkylborhydrid, kann zur regioselektiven Reduktion in
Polycarbonylverbindungen eingesetzt werden⁶⁰, in denen es wegen
seiner hohen sterischen Anforderungen nur ungehindertere Ketone
reduziert. Beispielsweise wird Campher durch LTSBH bei 0 °C in
zwei Stunden nicht reduziert, während andere Trialkylborhydride

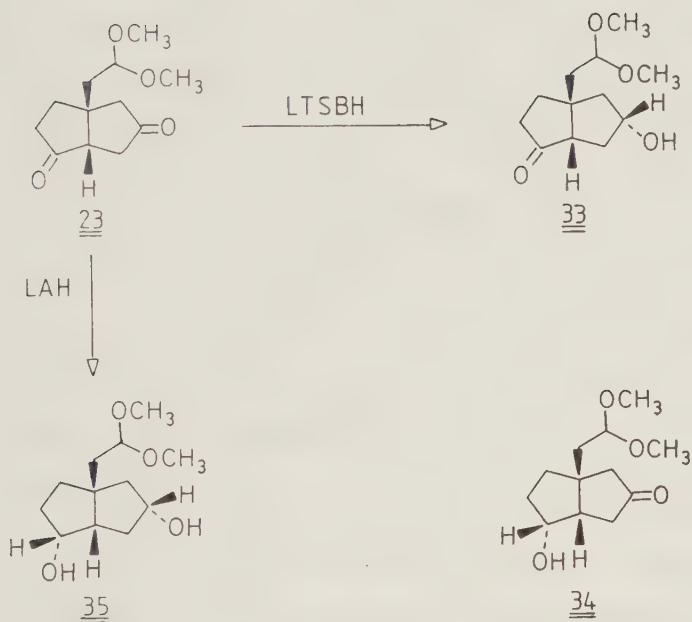


Abb.18: Reduktion von 23 mit KS-Selektid und LiAlH_4 .

Campher in weniger als einer Stunde reduzieren. Im Falle der Verbindung 23 sollte die Ketogruppe an C-3 regioselektiv und stereospezifisch zum endo-Alkohol 33 reduziert werden (siehe Abb. 18). Zur Beurteilung der Reaktion wurde zuerst der Bisalkohol 35 durch Reduktion mit LiAlH_4 hergestellt, um als Vergleichssubstanz zu dienen. Während die Reduktion von 23 mit LTSBH bei -78°C nebst 33 auch schon 35 lieferte, wurde bei -20°C und mit 1.4 Äquivalenten LTSBH ein Gemisch aus endo-33 (81%) und 23 (14%) erhalten. Im IR-Spektrum einer mittels Flash-Chromatographie isolierten Probe von 33 (Reinheit 94%, GC) erkennt man neben der Carbonylbande bei 1740 cm^{-1} die Anwesenheit einer Hydroxylfunktion. Dieses wird durch das Massenspektrum ($m/e = 210$, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$) und das ^1H -NMR-Spektrum ($1.37\ \delta$, OH; austauschbar mit D_2O) bestätigt. Weiter zeigt das NMR-Spektrum bei $4.31\ \delta$ ein Multiplett (2H), welches durch Zugabe von $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (5 mg, 0.5 ml einer 10%-Lsg.) in ein Multiplett bei $4.80\ \delta$ ($\text{R}_2\text{CH-OH}$) und ein Triplett ($J = 5\text{ Hz}$) bei $4.53\ \delta$ (Methin-Proton der Acetalgruppe) aufgespalten wird. Durch Einstrahlen bei $4.80\ \delta$ wurde keine Veränderung des Signalkomplexes bei $2.64\ \delta$ (CH-5) beobachtet und daraus auf erfolgte Reduktion an C-3 geschlossen. Die stereochemische Zuordnung (3-endo-OH) erfolgte durch Vergleich der chemischen Verschiebungen von $\text{RR}'\text{CH-OH}$ in 33 mit dem Ethylenacetal von 3-endo-Hydroxybicyclo-[3.3.0]octan-7-on^{61,62}.

7. Säure-katalysierte Umlagerungen von 15 und 22

Die p-Toluolsulfonsäure-katalysierte Umlagerung von 1-Methoxybicyclo[2.2.2]octenon unter wasserfreien Bedingungen in Benzol ist von Rogers und Mitarbeitern⁶³ untersucht worden. Dabei entsteht in guter Ausbeute 1-Methoxybicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-on. Von den Autoren werden drei Mechanismen diskutiert (siehe Abb.19). Weg A beinhaltet die Übertragung der Methoxy-Methylgruppe auf die Ketogruppe (i). Der Austausch dieser Methylgruppe am Methyloxonium-Zentrum kann intermolekular über einen S_N2-Mechanismus oder aber intramolekular über einen S_Ni-Mechanismus erfolgen. Der intramolekulare Austausch über einen S_Ni-Mechanismus ist nicht wahrscheinlich, da S_Ni-Reaktionen meist über Ionen-Paar-Mechanismen ablaufen und im vorliegenden Fall nachteiligerweise die Bildung eines primären Alkylzentrums erfordern würden. Weg C allein als Mechanismus kann ausgeschlossen werden, da in Gegenwart von Wasser als Hauptprodukt Hydroxyketon gebildet wird. Dieses kann durch schnelle Hydrolyse der Zwischenstufen (i) und (ii) entstehen. Im letzteren Fall würde primär das 1-Hydroxybicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-on gebildet, welches weiter zum Hydroxyketon umgelagert wird. Das Hydroxyketon wird auch als Nebenprodukt gefunden, wenn unter Wasserausschluß gearbeitet wird; dabei agiert die Sulfonsäure als externes Nukleophil und es entsteht Methyl-p-tosylat⁶³. Beim Arbeiten mit einem Überschuß an externem Nukleophil (p-Toluolsulfonsäure oder Nafion-H) konnte entsprechend in unserem Fall (Abb.20: 22) die Produktverteilung zugunsten der Verbindung 36 verschoben werden. Nach unseren Befunden kann auch Weg C (R = (CH₂)₂OCH₃) ausgeschlossen werden. Bei der Umlagerung

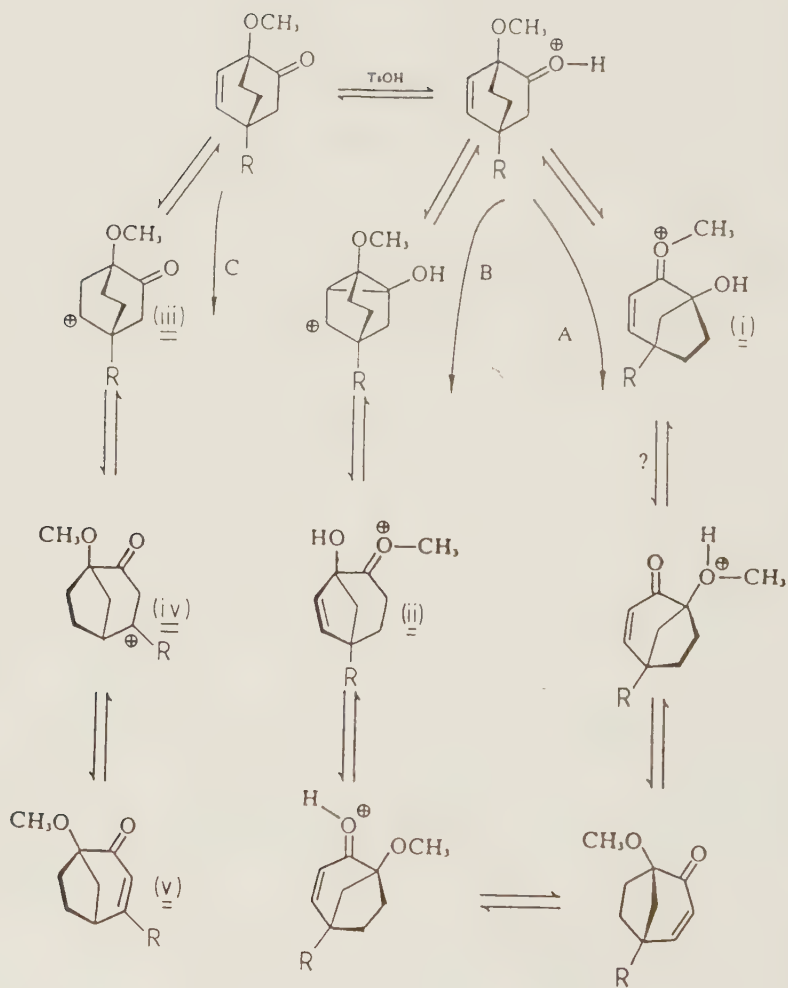


Abb. 19

(iii) → (iv) müßte die Methoxyethylseitenkette im Endprodukt als Substituent des Enontails (+ v) auftreten. Somit bleiben ein intramolekularer Mechanismus über Weg B und eine intermolekularer Variante über Weg A als Möglichkeiten offen.

Diese Befunde sollten als Grundlage zur Darstellung der Verbindungen 36 (Abb.20) und 40 (Abb.21) dienen (evtl. Modifikation der Reaktionsbedingungen). Davon ausgehend sollte durch oxidative Spaltung (vgl. z.B. 36 → 38) und Ringschluß nach Aktivierung der Säuregruppe das Bicyclo[3.3.0]octan-Grundgerüst zugänglich werden.

7.1. Umlagerung von 22 (+ 36, 37)

Bei der Umsetzung von 22 mit p-Toluolsulfonsäuremonohydrat wurde in einer Ausbeute von 72% das Hydroxyketon 36 (Reinheit 91.4%, GC) erhalten. Das IR-Spektrum zeigt bei 1680 cm^{-1} die Absorption für das α,β -ungesättigte Keton sowie im Bereich von $3560\text{--}3420\text{ cm}^{-1}$ eine schwache Absorption der Hydroxylgruppe. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheinen die olefinischen Protonen als AX-System bei $7.27\text{ }\delta$ (β -ständig zu C=O) und bei $6.00\text{ }\delta$ (α -ständig zu C=O; $J = 10\text{ Hz}$). Die Interpretation der NMR-Spektren erfolgte auf Grund von Vergleichsdaten aus der Literatur⁴⁴ (siehe Exp.Teil). Zur Absicherung der Struktur wurde durch Veresterung der tertiären Hydroxylgruppe mit Isopropenylacetat das Derivat 39 ($2.20\text{ }\delta$ s; Acetat- CH_3) und durch Natriumperjodatspaltung in einer Ausbeute von 59% das Derivat 38 (Reinheit 93.4%, GC) hergestellt. Wurde die

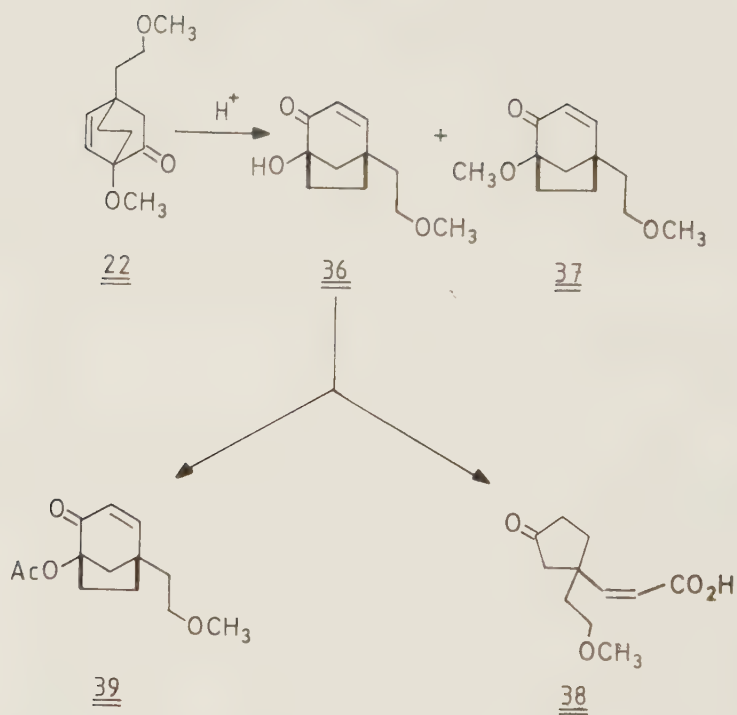


Abb. 20: Säure-katalysierte Umlagerung

Umlagerung unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt, so konnten 36 und 37 im Verhältnis 1:3 neben p-Toluolsulfonsäuremethylester isoliert werden. Eine Trennung dieser Substanzen mißlang, deshalb erfolgte die Charakterisierung von 37 durch Interpretation der spektroskopischen Daten des Gemisches. Die graduelle Verdampfung im Massenspektrometer ergab zwei Molekülpeaks von $m/e = 196$ und 210 . Im NMR-Spektrum sind im Bereich der olefinischen Protonen 4 Dubletts zu erkennen. Die Intensitäten der Dubletts bei 7.32δ (β -ständig zu $C=O$ in 37) und 7.18δ (α -ständig zu $C=O$ in 37) verhalten sich wie 3:1 zu denen bei 6.03δ (β -ständig zu $C=O$ in 36) und 5.97δ (α -ständig zu $C=O$ in 36). Das Singulett der Methoxygruppe am Brückenkopf in 37 erscheint bei 3.43δ . Bei der Durchführung der Reaktion mit 10% Nafion-H (bezogen auf 22) in Toluol wurde eine 1:1-Mischung der Verbindungen 36 und 37 isoliert. Wurde die Menge an Nafion-H auf 30% erhöht, so konnte alleine Verbindung 36 in einer Ausbeute von 68% (Reinheit 91%, GC) isoliert werden.

7.2. Umlagerung von 15 (+ 40 - 44)

Die ausschließliche Bildung des Hydroxyketons 36 bei der Umlagerung von 22 unter nicht wässrigen Bedingungen bei Verwendung von Nafion-H ließen hoffen, eine derartige Umlagerung auch mit 15 unter Bildung von 40 durchführen zu können (Abb.21). Die Ansätze in den Lösungsmitteln Benzol und Toluol führten jedoch zu unübersichtlichen Produktgemischen, welche nicht weiter identifiziert

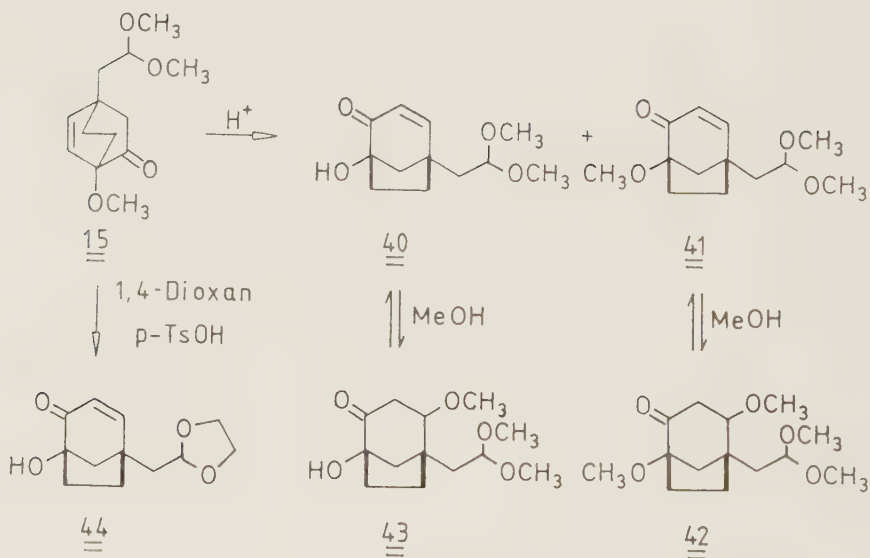


Abb.21: Säure-katalysierte Umlagerung von 15

wurden. Gleichermaßen negativ verliefen die Versuche mit AcOMs und I_2 . Wurde das Keton 15 aber mit p-TosOH, Ionenaustauscher oder Nafion-H (62% bezogen auf 15) im Lösungsmittelgemisch Methanol/Ameisensäuretrimethylester umgesetzt, wurde ein Gemisch der Verbindungen 41 und 42 erhalten. Auf eine Trennung wurde verzichtet. Die graduelle Verdampfung des Gemisches im Massenspektrometer ergab zwei Molekülpeaks mit $m/e = 240$ und 272 . Das IR-Spektrum zeigt bei 1715 und 1680 cm^{-1} Carbonylabsorptionen im Verhältnis von 1:1. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum liegen olefinische Protonen bei 7.20 und $5.87\text{ }\delta$ (vgl. Verbindung 37, Kap. 7.1.; sowie Rogers und Mitarbeiter⁶³). Ferner werden drei Methoxysignale im Verhältnis 1:1:3 gefunden. Die Verbindung 42 entsteht offenbar durch Methanol-Anlagerung an 41. Wurde die Umlagerung von 15 in Dioxan mit p-Toluolsulfonsäuremonohydrat durchgeführt, so entstand 44 durch Umacetalisierung in einer sauberen Reaktion. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheinen die vier Methylenprotonen des Acetals bei $3.92\text{ }\delta$.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß zur Darstellung von 40 in brauchbaren Ausbeuten kein geeigneter Weg gefunden wurde, da die zur Umlagerung parallel laufende Acetalspaltung nicht unterdrückt werden konnte und der ungeschützte Aldehyd zu erheblichen Nebenreaktionen führt. Die *in situ* Rückbildung des Acetals durch Verwendung von Methanol als Lösungsmittel führt zur Bildung von 41 und 42. Diese Verbindungen können jedoch nicht wie geplant verwendet werden, da durch die Methoxyl-Substitution am Brückenkopf eine oxidative Spaltung verhindert wird. Die Verbindung 44 allerdings könnte einen attraktiven Zugang zu den dimethylierten Pentalenolactonderivaten bieten.

8. Darstellung von 48 durch Lactoletherringschluß

Das Ziel, in einem möglichst frühen Stadium der Synthese das Pentalenopyranonsystem aufzubauen, wurde über die Hydroxymethylverbindung 45 mit säurekatalysiertem Ringschluß zu 46 und anschließender Photoumlagerung ($\rightarrow$ 48) verwirklicht (Abb. 22). Zur weiteren Funktionalisierung von 48 wird die Möglichkeit einer regioselektiven geminalen Dimethylierung in Ring C erwogen ($\rightarrow$ 49). Dieses sollte aus Modellbetrachtungen und aus Abwägungen der jeweiligen Stabilität der Enolate in den Ringen B versus C möglich sein (siehe Ausblick).

8.1. Hydroxymethylierung von 15 ($\rightarrow$ 45, 46)

Das mit LDA erzeugte Enolat von 15 wurde bei -78°C mit gasförmigem Formaldehyd⁶⁴ behandelt. Das isolierte Rohmaterial zeigte im Gaschromatogramm ein Produktgemisch der exo- und endo-Hydroxymethyl-Isomeren 45a,b (1:3, 73%) nebst Edukt und 46a,b (15 und 46a,b zusammen 20%). Durch Flash-Chromatographie konnte das 3-endo-Hydroxymethyl-Isomere 45b sowie ein 1:1-Gemisch der Epimeren 46a,b isoliert werden. 45a (3-exo-Hydroxymethyl-Isomeres), fiel nur angereichert an und konnte im Vergleich mit 45b identifiziert werden. Das IR-Spektrum von 45b zeigt neben der Hydroxylschwingung eine Carbonylgruppe mit einer im Vergleich zum Edukt deutlich abgeschwächten Intensität. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint bei 4.40 δ ein breites Singulett (OH, austauschbar mit D_2O) und ein Dublett der Methylenprotonen der Hydroxymethyleinheit

15

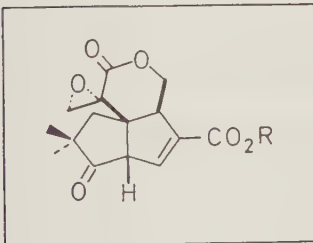
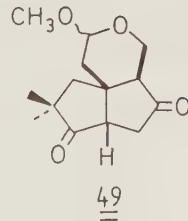
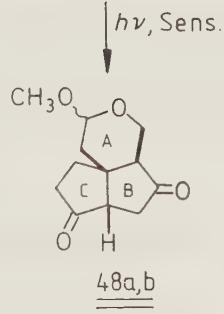
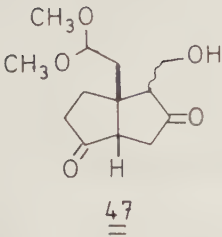
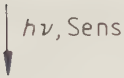
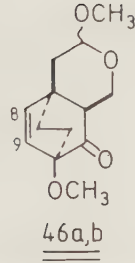
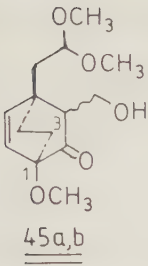
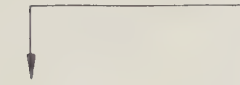


Abb. 22: Synthese des Pentalenolacton-Grundgerütes

bei 3.82 δ . Das exo-ständige Proton an C-3 erscheint als Triplet bei 2.27 δ . Das Diastereomeren-Gemisch 46a,b wird im ^1H -NMR-Spektrum charakterisiert durch zwei Singuletts (jeweils 1.5 H) im Verhältnis 1:1 bei 3.49 und 3.48 δ für die Methoxygruppen des Lactoletherteils. Bemerkenswert ist weiterhin das Signalmuster der olefinischen Protonen, die ein AB-System bei 6.22 und 6.19 δ (zusammen 1 H für 46a), sowie bei 6.49 und 6.07 δ die beiden Teile des AB-Systems (zusammen 1H) für 46b bilden.

Beachtenswert in diesem Experiment ist die zwangslose Bildung der Epimeren 46a,b während der Aufarbeitung bei bereits nur schwach sauren Bedingungen (Ammoniumchlorid). Dieser Befund ist ein erfolversprechender Hinweis für die geplante Weiterführung der Reaktionssequenz.

8.2. Darstellung von 46a,b durch Zyklisierung von 51

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung von 46a,b ergibt sich über die exo-Methylenverbindung 50, die nach einer Vorschrift von Paquette¹⁸ durch Acetalspaltung und anschließender Behandlung mit Natriummethanolat in Methanol in einer Michaeladdition zum Lactolether 46a,b zyklisiert werden konnte (siehe Abb. 23). Zur Darstellung von 50 wurde mit zwei Äquivalenten LDA das Enolat von 15 erzeugt, mit Dimethyl(methylen)ammoniumiodid (Eschenmosersalz) die Dimethylaminomethylgruppe eingeführt⁶⁵ und diese nach erschöpfender Methylierung eliminiert. Es wurde nebst 23% Edukt die exo-Methylenverbindung 50 mit 48% Ausbeute isoliert. Die Ausbeute kann entsprechend den Untersuchungen von Holy et al.⁶⁶ sicherlich

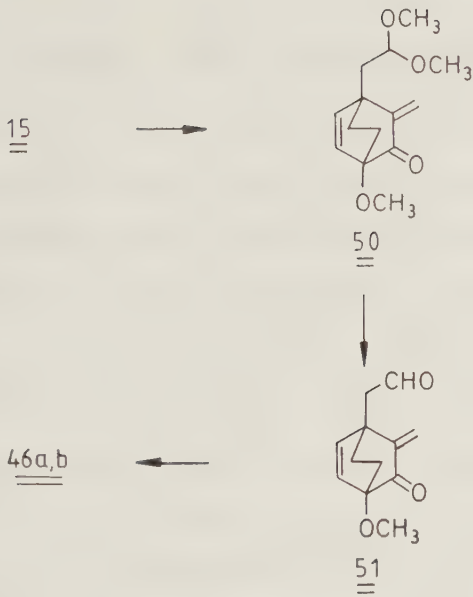


Abb. 23: Unabhängige Darstellung von 46a,b;
Strukturnachweis

noch gesteigert werden. Zur Darstellung von 46a,b wurde das Acetal mit Pyridinium-p-toluolsulfonat in wässrigem Aceton gespalten und der Aldehyd 51 direkt in Methanol in Gegenwart von Natrium-methanolat zyklisiert.

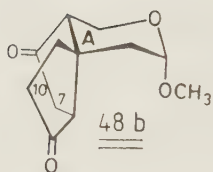
8.3. Oxadi- π -methan-Umlagerung von 45a,b ($\rightarrow$ 48a,b)

Bei Belichtung einer einprozentigen Lösung von 45b in Aceton bei 300 nm wurde nach Reinigung an Kieselgel die Verbindung 48a,b in einer Ausbeute von 58% isoliert (siehe Abb.22). Das intermediäre 47 konnte dabei nicht gefunden werden. Die Zyklisierung zu 48a,b geschieht offenbar bereits auf Kieselgel. Charakteristische Daten dieser Verbindung sind die Carbonylschwingung im IR bei 1740 cm^{-1} , sowie das massenspektrometrisch bestimmte Molekulargewicht von $m/e = 224$. Dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zufolge liegt eine 1:1 Mischung der Methoxy-Epimeren 48a und 48b vor (für vermutliche Struktur und Konformation von 48b siehe Ausblick). Die Methoxygruppen des Pyranoletherteils liegen bei 3.37 und 3.32 δ . Durch Erhitzen der Probe in Methanol mit einer katalytischen Menge an Nafion-H wurde die Methoxygruppe des Pyranoletherteils equilibriert. Nach NMR-Spektroskopie liegt dann ein ca. 1:7-Verhältnis von 48a und 48b vor.

9. Ausblick

Hinsichtlich zukünftiger pharmakologischer Tests der Pentalenolacton-Antibiotika ist es wünschenswert, einen mit hoher Ausbeute verlaufenden Zugang zu erhalten, der möglichst frühzeitig das Grundgerüst der Pentalenolactone aufbauen läßt. Von den drei in dieser Arbeit erprobten Zugängen zu den Pentalenolacton-Derivaten über die Vorstufen 33, 44 und 48 ist dieses über die Vorstufe 48 gelungen. Nach Durchführung der Dimethylierung zu 50 wird eines der dimethylierten d,l-Pentalenolactonderivate (E oder F) über bereits bekannte Verfahren leicht zugänglich sein. Nach Einführung der Säurefunktion in 50 ist über eine Racemattrennung die Synthese von optisch aktiven Pentalenolactonen prinzipiell möglich. Andererseits dürfte der Weg über eine enantiospezifisch-enzymatische Reduktion einer geeigneten Vorstufe wie z.B. 23 ebenso zur Einführung optischer Aktivität geeignet zu sein. Obwohl Vorversuche in dieser Richtung noch nicht zum gewünschten Erfolg führten, müßte durch Variation der Versuchsbedingungen dies zu verwirklichen sein.

Die Erfolgsaussicht der in Kapitel 8 erwähnten, aber noch ausstehenden geminalen Dimethylierung der Verbindung 48 an C10 und damit der Zugriff zu den Zielstrukturen wird durch folgende Argumente unterstützt: Ring A wird bevorzugt in der Sesselkonformation vorliegen und die Methoxygruppe wird nach Equilibrierung ($\rightarrow$ 48b), durch anomere Wechselwirkung bedingt, die axiale Lage einnehmen. Dadurch wird C-7 sterisch beidseitig abgeschirmt und eine ungehinderte Alkylierung sollte nur an C-10 stattfinden können.



Rückblickend kann festgestellt werden, daß die Oxadi- π -methan-Umlagerung zur Darstellung von Pentalenolacton-grundgerüsten, ausgehend von billigen aromatischen Vorläufern, einen kurzen und bezüglich Variabilität des Substitutionsmusters geeigneten Zugang bietet.

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

Frau U. Rauhut führte die GC-Untersuchungen durch.

Die Aufnahmen der 80 MHz- ^1H -NMR und 20.1 MHz- ^{13}C -NMR-Spektren führte Frl. U. Harms durch.

Die Aufnahmen der 270 MHz- ^1H -NMR-Spektren führten Herr J. Bitter und Herr P. Ritterskamp durch.

Frau B. Scheer führte die UV-Messungen aus.

Frau H. Kranz führte die IR-Messungen aus. Herr W. Schmöller und Herr W. Joppek führten die MS-Untersuchungen aus.

Herr M. Scheppert führte die GC-MS-Messungen durch.

Herr M. Seckler unterstützte mich bei der Darstellung von 15.

Allen möchte ich an dieser Stelle herzlich für ihre Bemühungen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

1. Verwendete Geräte, Methoden und Materialien

UV-Spektren: aufgenommen auf einem Cary 17 und einem MIT-20 Spektrometer.

IR-Spektren: aufgenommen auf einem Perkin-Elmer 298 Instrument. Die relativen Bandenintensitäten sind charakterisiert mit den Symbolen s (stark), m (mittel), w (schwach), vw (sehr schwach) und b breites Signal. Als Lösungsmittel diente Chloroform; andere Lösungsmittel oder Aufnahmetechniken werden speziell erwähnt.

NMR-Spektren: aufgenommen auf Bruker WP-80 (80 MHz für ^1H und

20.1 MHz für ^{13}C - und WH-270 (270 MHz für ^1H)-Instrumenten im Fourier-Transform-Verfahren. Die 60 MHz- ^1H -Spektren sind auf dem Varian EM 360 aufgenommen worden. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) bezogen auf Tetramethylsilan als interne Referenz, die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Es bedeuten s Singulett, d Dublett, t Triplett, q Quartett, m Multiplett, dt Dublett von Triplett, dm Dublett von Multiplett und b breites Signal. Die Interpretation der Spektren erfolgte nach 1. Ordnung.

Massenspektren: aufgenommen auf dem Varian MAT CH 5 bei 70 eV Ionisationsenergie.

Gas-

chromatographie: aufgenommen auf einem Varian Aerograph 1700-Instrument mit Flammenionisationsdetektor, welcher mit einem Spectra Physics Autolab System I Integrator verbunden ist.

Trärgas war Stickstoff.

Säulen: A: OV 101 Glaskapillarsäule 20 m.

B: OV 101 Glaskapillarsäule 30 m.

Dabei bedeuten: E = Temperatur des Einspritzblockes; D = Detektortemperatur; S = Säulentemperatur ($^{\circ}\text{C}$). Andere Bedingungen werden speziell angegeben.

Siedepunkte: Sie bedeuten die bei den Kugelrohrdestillationen gemessenen Badtemperaturen.

Schmelzpunkte: Sie wurden auf einem Kofler-Gerät gemessen und sind unkorrigiert.

Dünnschicht-

chromatographie: ausgeführt mit DC-Fertigplatten 0.25 mm (Merk), Kieselgel F₂₅₄. Als Ansprühreagenz diente Molybdatophosphorsäure-Cer(IV)sulfat⁶⁷: Eine Lösung von 25 g Molybdatophosphorsäure und 10 g Cer(IV)-sulfat in einer Mischung aus 940 cm³ Wasser und 60 cm³ konz. H₂SO₄.

Dickschicht-

chromatographie: ausgeführt mit PSC-Fertigplatten 2 mm (Merk), Kieselgel 60 F₂₅₄.

Säulen-

chromatographie: an Kieselgel 0.063 - 0.2 mm (Merk), Alox neutral und basisch der Aktivitätsstufe I (Woelm) sowie an Florisil 60 - 100 mesh (Merk). Falls nicht anders angegeben, wurde zur Chromatographie die sogenannte "Flash-Chromatographie" nach W. C. Still³¹ angewendet.

Elementar-

analysen: wurden bei Dornis und Kolbe in Mülheim/Ruhr durchgeführt.

Qualität der verwendeten Lösungsmittel und Reagentien.

- Aceton, Essigsäure, : Destillation über P_2O_5 .
Essigester, Methylenchlorid
- Benzol, Toluol, Xylol : Destillation über Na-Draht.
- Chloroform : Destillation über $CaCl_2$ wasserfrei.
- Diethylether, : Destillation über $LiAlH_4$.
Dimethoxyethan (DME), Aufbewahrung über Natrium-Draht.
Tetrahydrofuran (THF)
- Ethanol : Destillation über Na unter
Zusatz von Phthalsäurediethylester.
- Methanol : Destillation über Mg.
- Pyridin : Destillation über KOH fest.

Alle diese verwendeten Lösungsmittel waren von Merck zur Analyse.

p-Methoxyphenylessigsäure: 99%, EGA.

4-Methoxybenzylcyanid: 98%, EGA.

n-Butyllithium : Hexan-Lösung, Metallgesellschaft.
Titriert unter Argon in Ether mit
n-Butanol mit 2,2-Bipyridyl als
Indikator⁶⁸.

2. Darstellung von 4-Dimethoxyethyl-1-methoxy-
bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (15)

2.1. p-Methoxyphenylacetaldehyd (11)²⁶

In eine ausgeheizte und im Argonstrom abgekühlte Apparatur wurden 28 ml (28 mMol) einer 20-proz. DIBAH-Lösung und 100 ml Dichlormethan (trocken) vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt. Dann wurden 2 g (13.6 mMol) 4-Methoxybenzylcyanid (10) tropfenweise unter kräftigem Rühren zugefügt und der Reaktionsfortgang mittels GC (B 170 °C) verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wurden vorsichtig ca. 100 ml 10-proz. HCl-Lösung zugetropft und anschließend 100 ml Ether zugesetzt. Das Kältebad wurde entfernt und unter Rühren auf RT aufgewärmt, wobei eine Gelbfärbung der Reaktionsmischung eintrat. Die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase zweimal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 ml ges. NaHCO₃-Lösung, dann dreimal mit je 50 ml ges. NaCl-Lösung extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergab 1.95 g (96% Ausbeute) eines gelb-orange-farbenen Öls, welches nach GC (B 170 °C) 99.1% rein war und die für 11 charakteristischen Daten aufwies. Der Schmelzpunkt des 2,4-Dinitrophenylhydrazonderivates (134 °C) ist mit dem in der Literatur^{26c} beschriebenen identisch.

IR 2830, 2720, 1725 (s, C=O),
1610 (m, Aromat), 1510 (m, Aromat),
1245 - 1185 (s, C-O).

60 MHz $^1\text{H-NMR}$	10.00 (t, $J = 2$ Hz; 1 H, CHO),
	7.00 (AA'BB'; 4 H, arom.-H),
	3.77 (s; 3 H, $-\text{OCH}_3$),
	3.60 (d; $J = 2$ Hz; 2 H, $-\text{CH}_2\text{CHO}$).
MS ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$)	150 (M^+), 121 (100%, $\text{M}^+ - \text{CHO}$),
	78 (C_6H_6^+), 51 (C_4H_3^+).

2.2. 1-Dimethoxyethyl-4-methoxybenzol (12)²⁸

Eine Mischung aus 0.346 g (2.31 mMol) 11 in 4 ml trockenem Methanol und 3 ml Trimethylameisensäureester wurde auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden 0.013 g ($6.8 \cdot 10^{-3}$ mMol) p-Toluolsulfonsäure zugegeben und der Reaktionsverlauf mit Hilfe der GC (B 170 °C) verfolgt. Die gelb-klare Lösung wurde am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt und der Rückstand in Ether aufgenommen. Die Etherphase wurde zweimal mit je 10 ml ges. NaHCO_3 -Lösung, dann dreimal mit je 10 ml ges. NaCl -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat erhielt man nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer 0.371 g (82%) des gelb-orangefarbenen Öls 12 [Reinheit: 95.6% GC (B 170 °C)].

IR	2830 (m), 1615 (m, Aromat), 1510 (s,
	Aromat), 1240 - 1190 (s, C-O arom. Ether),
60 MHz $^1\text{H-NMR}$	1140, 1120, 1060 - 1030 (s, C-O-Acetal).
	7.00 (AA'BB'; 4 H, arom. H)
	4.45 (t; $J = 5$ Hz; 1 H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$),
	3.73 (s; 3 H, Ph-OCH_3),
	3.28 (s; 6 H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$),

2.73 (d; J = 5 Hz; 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).
MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$) 196 (M^+), 121 ($\text{M}^+ - \text{CH}(\text{OCH}_3)_2$),
75 (100%, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2^+$), 47.

Die Substanz ist nach IR- und NMR-Daten mit der in Lit²⁸ beschriebenen identisch.

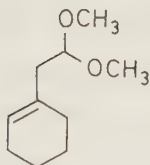
2.3. 1-Dimethoxyethyl-4-methoxycyclohexa-(1,4)-dien (13).

In einen Dreihalskolben mit Kondenser, KPG-Rührer und Blubberventil wurden ca. 500 ml Ammoniak bei -78°C (Aceton/Trockeneis) einkondensiert. Unter starkem Rühren wurden 10.3 g (0.45 Mol) Natrium in kleinen Stücken zugefügt, wobei sich die Lösung tiefblau färbte (1 h). Dann wurde noch 1 h nachgerührt. 19.9 g (84.6% nach GC (B 170°C); 0.09 Mol) Acetal 12 in 11.2 g (0.35 Mol) Methanol wurden zugetropft (1 h) und 2.5 h nachgerührt. Anschließend wurde Methanol solange zugetropft, bis alles überschüssige Natrium zerstört war. Über Nacht wurde Ammoniak bei RT abgedampft und anschließend das Methanol am Rotationsverdampfer abgezogen. Der feste Rückstand wurde in Wasser gelöst (100 ml) und mit insgesamt 1 l Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden dreimal mit je 100 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und ergaben nach Abrotieren des Lösungsmittels 17.9 g Rohprodukt. Dieses wurde im Ölpumpenvakuum destilliert und ergab 16.6 g (GC 75.6%; 73% Ausbeute) einer farblosen, klaren Flüssigkeit, die die charakteristischen Daten für 13 aufwies, und 1.1 g eines nicht weiter untersuchten gelbbraunen Rückstandes.

Sdp	67 - 70 °C / $1.5 \cdot 10^{-2}$ Torr
GC (B 180 °C)	11.8% 1-Dimethoxyethylcyclohexen, 7.2% Edukt <u>12</u> , 67.0% 1,4-Dien <u>13</u> , 8.6% (1,3-Dien) <u>13</u> .
DC	Rf = 0.65, 0.53, 0.44 (Ether/Hexan 1 : 1; 1x)

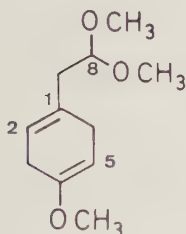
Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Für die genaue spektroskopische Charakterisierung wurden 1.46 g des Rohproduktes durch Flashchromatographie an 52 g Kieselgel im Laufmittel Ether/Hexan 1:3 gereinigt. In einer ersten Fraktion wurden 0.13 g einer 7:3 Mischung aus 1-Dimethoxyethylcyclohexen und 3-Dimethoxyethylcyclohexen mit folgenden Daten gefunden:

DC	Rf = 0.53 (Ether/Hexan 1 : 1; 1 x)
GC (B 180 °C)	94.8%
IR	1690 (m), 1660 (w), 1440 (s), 1370 (s), 1110 - 1030 (s, C-O).
80 MHz ¹ H-NMR	5.65 (m), 1-Dimethoxyethylcyclohexen 5.50 (m), 3-Dimethoxyethylcyclohexen Integrationsverhältnis 7:3. 4.50 (t; J = 6 Hz; 1 H, CH(OCH ₃) ₂) 3.33 (s; 6 H, (CH(OCH ₃) ₂) ₂), 2.26 (d; J = 6 Hz; 2 H, -CH ₂ -CH(OCH ₃) ₂), 2.00 (m; 4 H), 1.60 (m; 4 H).
MS (C ₁₀ H ₁₈ O ₂)	170 (M ⁺), 139, 138, 137, 123, 110, 109, 107, 106, 105, 91, 75 (100%).



In einer zweiten Fraktion wurden 0.88 g (60%) der Verbindung 13 isoliert.

DC	R _f = 0.44 (Ether/Hexan 1 : 1; 1x)
GC (B 180 °C)	83.0% <u>13</u> , 11.6% <u>12</u> ;
IR	1680 (m, O=C=C), 1670 (m, C=C), 1450 (m), 1360 - 1380 (m), 1160 (m), 1125 (m), 1080 - 1030 (m).
80 MHz- ¹ H-NMR	5.48 (bs; 1 H, -CH=CR ₂) 4.62 (s; 1 H, -HC=C-OCH ₃), 4.50 (t; J = 6 Hz; 1 H, CH(OCH ₃) ₂), 3.53 (s; 3 H, =C-OCH ₃), 3.32 (s; 6 H, CH(OCH ₃) ₂), 2.76 (s; 4 H, =C-CH ₂ -C(OCH ₃)=CH-CH ₂ -), 2.32 (d; J = 6 Hz; 2 H, CH ₂ -CH(OCH ₃) ₂), und 7.00 (AA'BB'; arom. H), 3.73 (s; Ph-OCH ₃) des Eduktes <u>12</u> . 198 (M ⁺), 196, 166, 135, 121, 110, 109, 108, 75 (100%), 47.



MS (C₁₁H₁₈O₃)

In einem analog durchgeführten Experiment wurden 84.01 g (GC 84.6%; 0.36 Mol) Acetal 12 in 49.80 g (1.55 Mol) Methanol mit 45.77 g (1.99 Mol) Natrium in 2 l Ammoniak umgesetzt. Aufarbeitung der Reaktion wie oben beschrieben ergab nach Hochvakuumdestillation 70.48 g (GC 76%; 75% Ausbeute) einer farblosen Flüssigkeit mit folgendem Gaschromatogramm:

GC (B 180 °C): 12.1% Isomerengemisch aus 1-Dimethoxy-ethylcyclohexen
7.3% 1,3-Dien (13) und 68.7% 1,4-Dien (13).

2.4. Darstellung von 2-Chlor-4-dimethoxyethyl-1-methoxy-
bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-carbonitril (14)

Variation der Versuchsbedingungen (Tabelle 1)

Nr.	Equ.	T	Lösg.-	Rkt.-Zeit	%Isomeren- ^a	Bemerkungen ^b
	Dien	(°C)	mittel	(h)	mischung	
1	1	80	Benzol	10	-	8.3% Inhib. ^c
2	1	150	-	15	6.4	Bombenrohr
3	2.5	60	CHCl ₃	40	-	
4	2.5	80	Benzol	40	-	Zugabe v. CHCl ₃
5	2.5	100	-	4	14.1	2.3% Inhib. ^c
6	2.5	100	-	4	47.2	
7	2.5	100	-	5.5	43.7	
8	2.5	100	-	3.5	46.1	Bombenrohr
9	2.5	100	-	5	4.3	Bombenrohr
10	2.5	100	-	4	25.5	Kat. NaCO ₃
11	2.5	120	Toluol	21	-	
12	3.1	100	-	5	48.3	
13	3.1	100	-	6	41.2	
14	5	0-25	Benzol	1-12	-	Kat. Cu(BF ₄) ₂
15	5	0	Toluol	1-12	-	Kat. Cu(BF ₄) ₂

a) GC: A 140 - 250 °C; die Proben wurden stündlich gemessen.

b) Die Versuche wurden unter Argon im Rundkolben mit
Intensivkühler durchgeführt.

c) Inhibitor: war Phenothiazin; angeben in Gew.% bezogen
auf 13.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 14

40.0 g Dien 13 (GC 76%; 0.15 Mol) wurden mit 55.2 g (0.63 Mol) 2-Chloracrylnitril versetzt und 5.5 h unter Argon am Rückfluß gekocht. (GC-Kontrolle: A 140 - 250 °C). Am Rotationsverdampfer wurde bei RT eingengt und danach die braune viskose Flüssigkeit mit Ether versetzt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ether gewaschen und die Etherphase am Rotationsverdampfer eingengt. Dabei ergaben sich 49.8 g Rohprodukt (GC: A 140 - 250 °C; 48.2% Isomerenmischung; 56% Ausbeute). Das Produktgemisch wurde ohne weitere Reinigung zur Verseifung eingesetzt. Zur Charakterisierung wurden 6 g Rohprodukt an 269 g Kieselgel im Laufmittel Ether/Hexan 1:1 gereinigt. Dies ergab 1.29 g des exo-Nitril-Isomeren 14a mit folgenden Daten:

GC (B 220 °C)	99.9%
DC	Rf = 0.35 (Hexan/ Ether 1 : 1; 1x).
IR	2970, 2870, 2260 (w; CN), 1680 (m; C=C), 1600 (vw), 1430 (m), 1360 (m), 1100 - 1020 (s; C-O).
80-MHz ¹ H-NMR	6.46 (d; J = 10 Hz; 1H, CH-6), 6.20 (d; J = 10 Hz; 1H, CH-5) 4.47 (t; J = 5 Hz; 1 H, CH-10), 3.52 (s; 3 H, CH-11, CH-12), 3.34 (s; 6 H, CH-14), 2.50 - 1.70 (m; 6 H, CH-8, CH-7, CH-3).

Die Zuordnung erfolgte mit Hilfe der ¹H-NMR-Daten der Stereoisomeren von 2-Chlor-2-cyanonorbonen⁵⁰.

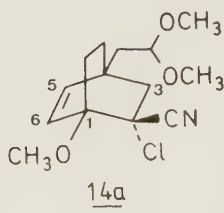
MS (C ₁₄ H ₂₀ O ₃ ClN)	285 (M ⁺), 254 (M ⁺ - OCH ₃),
---	--

198 ($M^+ - C_2H_2ClCN$), 166, 165, 146, 145,
123 ($198-CH(OCH_3)_2^+$), 91,
75 (100%; $CH(OCH_3)_2$).

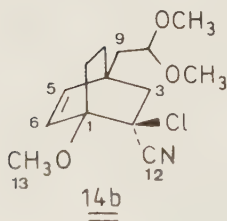
In einer zweiten Fraktion wurden 0.72 g einer 4:1 Mischung der Stereoisomeren 14a : 14b isoliert: GC 69.9% 14a, 17.3% 14b. Diese Mischung wurde ^{13}C -NMR-spektroskopisch vermessen.

20.1 MHz ^{13}C -NMR

14a



C-1	: 80.51 (s)
C-2	: 61.79 (s)
C-3	: 51.56 (t; J = 135 Hz)
C-4	: 35,69 (s)
C-5	: 136.74 (d; J = 170 Hz)
C-6	: 129.20 (d; J = 170 Hz)
C-7	: 25.31 (t; J = 135 Hz)
C-8	: 30.21 (t; J = 135 Hz)
C-9	: 39.34 (t; J = 127 Hz)
C-10	: 101.93 (d; J = 160 Hz)
C-11, 11'	: 52.65 (q; J = 145 Hz)
C-12 (CN)	: 119.11 (s)
C-13	: 52.29 (q).



14b

C-1	: 83.23
C-5	: 139.44 (d; J = 170 Hz)
C-6	: 130.37 (d; J = 170 Hz)

2.5. 1-Methoxy-4-dimethoxyethylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on
 (15)

49.80 g (GC 48.2%; 0.08 Mol) Diels-Alder-Rohprodukt 14 (GC: 48.2 % Isomerengemisch) wurden in 700 ml einer Mischung aus Ethanol und Wasser (2 : 1) vorgelegt. Nach Zugabe von 74.87 g Natriumsulfid (9 H₂O) und 22.00 g (0.56 Mol) Natriumhydroxid färbte sich die anfangs gelbe Lösung tiefschwarz. Unter Argon wurde 5.5 h refluxiert (GC: A 140 - 250 °C). Das Ethanol wurde am Rotationsverdampfer abgezogen (N₂-Kühlfalle), der wässrige Rückstand mit NaCl-Lösung versetzt (50 ml) und mit festem Natriumchlorid gesättigt. Dann wurde viermal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen dreimal mit je 100 ml NaCl-Lösung gewaschen und die Etherphasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man 38.26 g (GC 44.7%; 89% Ausbeute) eines braun-schwarzen öls mit folgenden Daten: GC (A 140 - 250 °C): 44.7% 15. IR (CHCl₃): u.a. 1725 cm⁻¹ (s, C=O).

Die Reinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie in zwei Portionen von 19 g und 19.26 g an jeweils 665 g Kieselgel im Laufmittel Ether/Hexan 1:1 (Fraktionen jeweils 150 ml) und es wurden 0.857 g einer gelben Flüssigkeit erhalten, die ihren spektroskopischen Daten zufolge aus 1-Dimethoxyethylcyclohexen und seinem Doppelbindungsisomeren bestand (GC: A 140 - 250 °C; 90.2%). Für die spektroskopischen Daten siehe Kap. 2.3. In einer zweiten Fraktion wurden 7.52 g der Verbindung 15 (GC: A 140 - 250 °C; 82.5%) erhalten. Bei den anderen Fraktionen handelte es sich um Mischfraktionen, die nicht weiter identifiziert wurden. Die

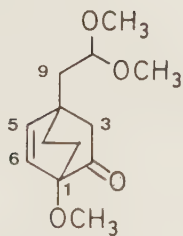
Gesamtauswage an 15 und Mischfraktionen ergaben 12.544 g, die 66% der zur Trennung eingesetzten Menge entspricht. In einer analog durchgeführten Trennung wurden 19.26 g Rohprodukt getrennt, dabei ergaben sich 6.85 g (Reinheit: 83.1% GC) der Verbindung 15. Die Gesamtausbeute für beide Trennvorgänge war 14.42 g (GC 83.1%; 70% Ausbeute).

Hydrolyse von gereinigtem 14

Zur Bestimmung der Ausbeute 14 + 15, sowie zur Erlangung der charakteristischen Daten von 15 wurden 0.83 g (GC 99.9%) 14a in analoger Weise wie für das Gemisch beschrieben, hydrolysiert und 0.64 15 (GC: (B 220 °C) 90.2%; 83% Ausbeute) erhalten.

IR 2950 (s), 2870 (s), 1725 (s, Carbonyl),
1600 (vw), 1440 (w), 1360 (w),
1020 - 1130 (s, C-O).

80 MHz ¹H-NMR



6.37 (d; J = 9 Hz; 1 H, CH-6),
6.21 (d; J = 9 Hz; 1 H, CH-5),
4.56 (t; J = 5 Hz; 1 H, CH-10),
3.56 (s; 3 H, CH-13),
3.33 (s; 6 H, CH-11, CH-12)
2.12 (s; 2 H, CH-3),
2.00 - 1.40 (m; 6 H, CH-7, CH-8).

20.1 MHz ¹³C-NMR

209.33 (s; C-2),
138.80 (d; J = 16 Hz; C-5),
128.95 (d; J = 165 Hz; C-6),
102.20 (d; J = 157.5 Hz; C-10),
84.82 (s; C-1),

53.16 (q; J = 141 Hz; C-13),
 52.63 (q; J = 141 Hz, 3J = 12 Hz; C-11, C-12),
 45.05 (t; J = 129 Hz; C-3),
 39.86 (t; J = 126 Hz; C-9),
 38.11 (s; C-4),
 31.46 (t; J = 132 Hz; C-8)*,
 27.48 (t; J = 132 Hz; C-7)*

* Werte austauschbar.

Die Zuordnung von C-5 und C-6 erfolgte durch Vergleich mit den Werten der entsprechenden Kohlenstoffatome in 4-Methylbicyclo[2.2.2]octanon^{45a} (C-5: 141.5 ppm; C-6: 127.7 ppm) unter der Berücksichtigung, daß eine Methoxysubstitution beide olefinischen Kohlenstoffatome zu tieferem Feld verschiebt (Vgl.: Die Doppelbindungskohlenstoffatome im Cyclohexenol werden beide zu tieferem Feld verschoben (C- β : 3.2 ppm, C- γ : 2.2 ppm)^{45b}); bei einer Methoxysubstitution sollte eine analoge Tendenz zu finden sein. Zur Zuordnung von C-3, C-7, C-8 und C-9 ist folgendes zu bemerken: C-3 muß bei tiefstem Feld erscheinen, da im unsubstituiertem Bicyclo[2.2.2]octanon^{45a} C-3 bei deutlich tieferem Feld erscheint als C-7 und C-8 (C-3: 40.5, C-7: 22.5, C-8: 24.8 ppm) und alle Kohlenstoffatome werden durch den β -Entschirmungseffekt der Acetalseitenkette und der Methoxygruppe in 15 Tieffeld-verschoben (Vergleichsubstanzen: 4-Methoxybicyclo[2.2.2]octanon^{45c} und 1-Methylbicyclo[2.2.2]octanon^{45c}). Weiterhin erscheinen Kohlenstoffatome mit einer vergleichbaren Umgebung, wie C-9, bei ca. 30 δ (2,5-Diethoxytetrahydrofuran^{45d}). Als Vergleichsubstanz wurde zusätzlich 1-Methoxy-4-methylbicyclo[2.2.2]octanon nach einer Vorschrift von Evans^{33e} hergestellt und die ^{13}C -NMR-Spektren

vermessen.

$^{13}\text{C-NMR}$: 85.11 (C-1), 209.85 (C-2), 47.0 (C-3),
36.6 (C-4), 140.61 (C-5), 129.35 (C-6),
28.0 (C-7)*, 33.1 (C-8)*, 23.9 (CH_3).

* Werte austauschbar.

Der Vergleich mit den Daten von 15 ergibt eine sehr gute Übereinstimmung.

MS	240 (M^+), 209 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 182 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$), 123, 75 (100%, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).
UV (n-Hexan) $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$	300 nm (133), 233 nm (3766).
Elementaranalyse für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$	Gef. : 64.96% C, 8.40% H Ber. : 64.97% C, 8.39% H

3. Darstellung von 4-Methoxyethyl-1-methoxybicyclo[2.2.2]-oct-5-en-2-on (22).

3.1. 4-Methoxyphenyl-2-ethanol (17)⁴⁷

Zu einer Suspension von 25 g (0.66 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 250 ml trockenem THF wurden unter Eiskühlung 100 g (0.60 Mol) 4-Methoxyphenylessigsäure in 570 ml trockenem THF zugetropft (ca. 1.5 h). Das Kältebad wurde entfernt, 1 bis 2 h bei RT gerührt, dann bei 50 °C bis zum Ende der Reaktion (ca. 3 - 4 h; GC: B 170 °C) weitergerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde solange gesättigte Natriumsulfatlösung zugetropft, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war, dann Magnesiumsulfat zugesetzt und 3 h nachgerührt. Der Niederschlag wurde über eine Fritte abgesaugt und mit

200 ml Ether gewaschen. Nach Abrotieren des Lösungsmittels wurden 90.60 g Rohprodukt erhalten. Destillation ergab 87.49 g (GC 99.8%; 97% Ausbeute) einer farblosen Flüssigkeit, die bei RT auskristallisierte und die charakteristischen Daten für 17 ergab.

Sdp.: 78 °C ($0.5 \cdot 10^{-2}$ Torr). Lit⁴⁷: 334-336 °C

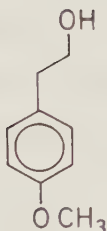
Schmp.: 28-30 °C Lit⁵²: 28-30 °C

DC Rf = 0.25 (Ether/ Hexan 1 : 1; 1x).

GC (B 170 °C) 99.8%.

IR 3650 - 3200 (s, OH),
3100-3000, 2930, 2850,
1610, 1590, 1500 (m; Aromat),
1250 - 1200 (s, arom. Ether).
1100 (aliph. Ether)

80 MHz ¹H-NMR



7.00 (AA'BB'; 4 H, arom. H),
3.72 (t; J = 7 Hz; 2 H, -CH₂OH),
3.72 (s; 3 H, -OCH₃)
2.72 (t; J = 7 Hz; 2 H, -CH₂CH₂OH),
2.20 (bs; OH, tauscht mit D₂O aus).
152 (M⁺), 121 (100%, M⁺ - CH₂OH),
91, 77 (C₆H₅⁺), 65, 51 (C₄H₃⁺).

MS (C₉H₁₂O₂)

Die Substanz ist nach IR- und NMR-Spektren mit den für 17 in Lit.⁴⁷ beschriebenen Daten identisch.

3.2. 1-Methoxyethyl-4-methoxycyclohexa-1,4-dien (20)

3.2.1. Darstellung von 20 über den Weg 17 → 18 → 20

p-Methoxyethylanisol (18)

28.70 g (1.2 Mol) Natriumhydrid wurden zweimal mit Hexan gewaschen. Unter Eiskühlung wurden 36.85 g (0.24 Mol) 17 in Ether gelöst zugesetzt. Das Kältebad wurde entfernt, 1 h bei RT, dann 1 h bei 40 °C gerührt. Dann wurden 150 ml Methyljodid zugesetzt und über Nacht bei 40 °C gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels GC (B 170 °C). Überschüssiges Natriumhydrid wurde durch Zugabe von ges. Natriumchloridlösung zerstört, der Niederschlag abfiltriert und die Wasserphase zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhielt 32.20 g 18 (GC 91%; 89% Ausbeute).

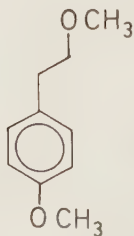
Sdp.:

48 - 50 °C (10^{-3} Torr).

IR

3100-3000, 2930, 2850, 1610, 1590, 1500,
1250 (s, arom. C-O), 1100 (s, aliph. C-O).

80 MHz ¹H-NMR



7.00 (AA'BB'; 4 H, arom. H),
3.79 (s; 3 H, arom. OCH₃),
3.57 (t; J = 7 Hz; 2 H, -CH₂OCH₃),
3.35 (s; 2 H, -CH₂OCH₃),
2.80 (t; J = 7 Hz; 2 H, -CH₂-CH₂OCH₃).
166 (M⁺), 135 (M⁺ - CH₃O), 134,
121 (100%, M-C₂H₅O), 91, 51.

MS (C₁₀H₁₄O₂)

1-Methoxyethyl-4-methoxycyclohexa-1,4-dien (20)

Bei -78°C wurden ca. 700 ml Ammoniak einkondensiert und 13.4 g (0.6 Mol) Natrium in kleinen Stücken dazugegeben (1 h). Anschließend wurde 1 h nachgerührt. Dann wurden 32.2 g (GC 91%; 0.18 Mol) Methylether 18 in 16.9 g Methanol (trocken) zugetropft (2 h) und weitere 3 h nachgerührt. Dann wurden 32.0 g Ammoniumchlorid portionsweise zugegeben und 2 h nachgerührt. Über Nacht wurde bei RT der Ammoniak eingedampft, die Lösung am Rotationsverdampfer konzentriert und das ausgefallene Salz mit Wasser aufgelöst. Die Lösung wurde dreimal mit je 250 ml Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen dreimal mit je 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abrotieren des Ethers blieben 29.0 g (95%) Rohprodukt. Destillation im Hochvakuum ergab neben 3.2 g Rückstand zwei Fraktionen. Fraktion 1 enthielt 0.90 g (3.1% Ausbeute) einer Mischfraktion, dessen Hauptbestandteil (GC 65.5%) 1-Methoxyethylcyclohexen und sein Doppelbindungsisomeres war. Fraktion 2 ergab 24.9 g (GC 84.9%; 70% Ausbeute) Diene 20.

Erk. 1: 1-Methoxyethylcyclohexen

Sdp. 22 - 42 $^{\circ}\text{C}$ (10^{-3} Torr).

GC (B 170 $^{\circ}\text{C}$) 65.5 %, 13.5% 1,3-20,

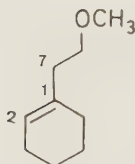
3.6% 18, 16.1% 1,4-20

Flash-Chromatographie dieser Fraktion an Kieselgel (27 g) im Laufmittel Toluol/Ether 98 : 2 ergab 0.4 g 1-Methoxycyclohexen:

GC (B 170 $^{\circ}\text{C}$) 98%

IR 2980 - 2850 (s), 1665 (vw, Olefin),
1550 (m, CH_2), 1100 (s, C-O aliphat.).

80 MHz $^1\text{H-NMR}$



MS ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$)

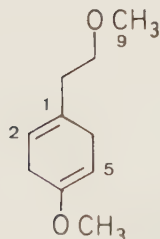
Frk. 2:

Sdp.

GC (B 170 $^{\circ}\text{C}$)

IR

80 MHz $^1\text{H-NMR}$



MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$)

5.65 (bs; CH-2),

3.45 (t; $J = 7 \text{ Hz}$; CH-8),

3.35 (s; CH-9),

2.20 (t; $J = 7 \text{ Hz}$; CH-7),

2.10 - 2.13 (m).

zusätzlich 5.47 (m; 2 H), olefinische Protonen von 3-Methoxyethylcyclohexen.

140 (M^+), 108 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$), 95, 93,

80, 79, 67, 55, 45 (100%).

Verbindung 20

60 $^{\circ}\text{C}$; (10^{-3} Torr).

72.7% 1,4-20, 12.2% 1,3-20,

12.2% 18

2950 (s), 2880 (s), 1695 (m, $\text{C}=\text{CH}-\text{OCH}_3$),

1665 (m, Olefin), 1430 (m), 1470 (m),

1100 (bs, C-O aliph.).

5.45 (bs; 1 H, CH-2),

4.62 (bs; 1 H, CH-5),

3.52 (s; 3 H, CH-10),

3.50 (t; $J = 7 \text{ Hz}$; 2 H, CH-8),

3.35 (s; 3 H, CH-9),

2.75 (bs; 4 H, CH-6 , CH-3),

2.27 (t; $J = 7 \text{ Hz}$; 2 H, CH-7).

zusätzlich

7.00 (AA'BB'; arom. H) 18

168 (M^+), 166, 138, 123 (100%),

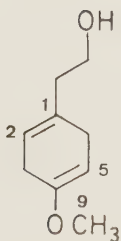
110, 91, 77, 45.

3.2.2. Darstellung von 20 über den Weg 17 → 19 → 20

1-Hydroxyethyl-4-methoxycyclohexa-1,4-dien (19)

27.9 g (GC 84.9%; 0.16 Mol) Alkohol 17 wurden in 220 ml trockenem Ethanol gelöst und in einem 4 l Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Kondenser und Blubbergefäß unter Argonspülung auf -78°C (Aceton/ CO_2) gekühlt. Dann wurden 1300 ml Ammoniak einkondensiert; dabei trübte sich die anfangs klare Lösung und ein Niederschlag fiel aus, der sich auflöste, nachdem 2/3 des Ammoniaks einkondensiert worden waren. Dann wurde portionsweise Natrium zugesetzt. Dieses bildete erst dann eine homogene blaue Lösung, nachdem 300 ml Ether zugesetzt worden waren. Weitere portionsweise Zugabe von Natriumstücken ergab eine Blaufärbung - Entfärbungszyklus von ca. 5 - 7 Min. Nachdem 15.2 g (0.66 Mol) Natrium zugesetzt worden war, blieb die Lösung ca. 30 Min. blau gefärbt. Dann wurden 35.3 g Ammoniumchlorid portionsweise zugesetzt und über Nacht das Ammoniak bei RT abgedampft. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung mit Ether in einen 1 l Kolben übergeführt und soweit wie möglich eingeeengt. Das Salz wurde in ca. 200 ml Wasser aufgelöst und fünfmal mit je 300 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden zweimal mit je 150 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verblieben 26.3 g eines gelblich gefärbten Rohproduktes. Die Reinigung erfolgte durch Hochvakuumdestillation. Man erhielt eine Fraktion von 21.6 g (GC 96.4%; 87% Ausbeute) 19, und 4.47 g eines gelb-braunen Rückstandes.

Sdp.	76 - 80 °C (10 ⁻² Torr)
GC (B 170 °C):	27.8% 1,3-Isomeres von <u>19</u> , 68.6% <u>19</u> .
IR	3600 - 3300 (m, OH), 2960 (s), 2890 (s), 1690 (m, Enolether), 1670 (s, C=C), 1430 (m), 1380 (m), 1160 (m, C-O aliph.).
80 MHz ¹ H-NMR	5.50 (bs; 1 H, CH-2), 4.65 (bs; 1 H, CH-5), 3.70 (t; J = 7 Hz; 2 H, CH-8), 3.52 (s; 3 H, CH-9), 2.75 (bs; 4 H, CH-3, CH-6), 2.27 (t; J = 7 Hz; 2 H, CH-7), 1.77 (bs; OH, mit D ₂ O austauschbar).
MS (C ₉ H ₁₄ O ₂)	154 (M ⁺), 123 (100%, M ⁺ - CH ₃ O), 109, 91, 84.



1-(2'-Methoxyethyl)-4-methoxycyclohexa-1,4-dien (20) durch Veretherung von 19.

4.5 g (0.19 Mol) Natriumhydrid wurden nach zweimaligem Waschen mit Hexan mit 70 ml trockenem Ether versetzt. 7.1 g (0.05 Mol) Dien 19 wurden in 10 ml Ether gelöst, zugegeben und 2 h unter Argonspülung zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 60 ml Methyljodid zugesetzt und 30 h am Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsfortgang wurde mittels GC (B 170 °C) überwacht. Dann wurde überschüssiges Natriumhydrid durch Zugabe von Wasser zerstört, die Wasserphase mit NaCl gesättigt und nach Phasentrennung die wäss-

rige Phase dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden dreimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Ethers am Rotationsverdampfer erhielt man 6.96 g (GC 89%; 74% Ausbeute) Produkt 20. Spektroskopische Daten: (siehe 3.2.1.).

GC (B 170 °C): 25.5% 1,3-Isomeres von 20, 63.5% 20.

3.3. 2-Chlor-4(2'-methoxyethyl)-1-methoxybicyclo[2.2.2]-oct-5-en-2-carbonitril (21).

Untersuchung der Reaktionsbedingungen (Tabelle 2)

Equivalente	Reaktions-	Lösungs-	GC	Bemerkungen
Chloracrylnitril	zeit (h)	mittel	Produkt (%)	
1	1.5	22	Benzol	10.3 a)
2	1.5	22	Toluol	50.9 a)
3	2.5	34	Toluol	67.7 a)
4	2.5	34	Toluol	63.3 a),
5	2.5	34	Toluol	52.2 a), b)
6	2.6	34	o-Xylol	41.4 a), b)
7	2.5	1 - 3 Tage	Toluol	- a), TiCl ₄ (0.7 Mol
8	5	1 - 3 Tage	-	- a), AlCl ₃ (1.2 Mol

Die Reaktionen wurden bei Siedetemperatur durchgeführt.

a) Unter Argon

b) 0.15 Mol Phenothiazin.

Allgemeine Versuchsvorschrift zur Darstellung von 21

20 g (0.12 Mol) Dien 20 wurden mit 26 g (0.30 Mol) Chloracrylnitril und 20 ml Toluol versetzt und 35 h unter Argonspülung am Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels GC (B 160 - 250 °C) verfolgt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer blieben 33.8 g Rohprodukt. Die braun-schwarze viskose Masse wurde mit ca. 200 ml Ether verrührt und vom ausgefallenen Niederschlag abfiltriert. Es verblieben 28.9 g (GC 67.7%; 64% Ausbeute) Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung zur Hydrolyse eingesetzt wurde. Zur Analyse wurden 5.92 g Rohprodukt an 60 g Kieselgel im Laufmittel Toluol durch Flash-Chromatographie gereinigt. Es wurden 5.8 g einer Mischung aus 21a und 21b erhalten:

GC (B 200 °C)

67.1% 21a, 16.9% 21b

IR

2980 (m), 2830 (m), 2800, 2730,
2280 (vw, CN), 1610 (vw, C=C),
1460, 1355 (w), 1115 (bs, C-O),

80 MHz ¹H-NMR

6.39 (AB; J = 10 Hz; 2 H) 21b und

6.27 (AB; J = 10 Hz; 2 H) 21a Verhältnis 1 : 3.2; jeweils CH-5, CH-6),

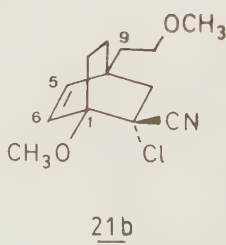
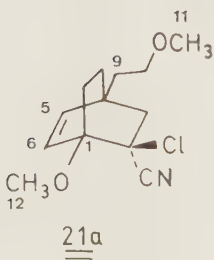
3.55 (s; 3 H, CH-13),

3.49 (t; J = 6 Hz; 2 H, CH-10),

3.32 (s; 3 H, CH-11),

2.56 (d; J = 10 Hz; 1 H, CH-3-exo) 21a,

2.20 - 1.50 8 H, (m).



Es handelt sich laut diesem Spektrum um eine 3.2:1 Mischung aus 21a und 21b. Die Zuordnung erfolgte mit Hilfe der ¹H-NMR-Daten der Stereoisomeren von 2-Chlor-2-cyanonorbornen⁵⁰.

3.4. 1-Methoxy-4(2'-methoxyethyl)-bicyclo[2.2.2]-
oct-5-en-2-on (22).

9.3 g (21 mMol) Rohprodukt 21 wurde mit 8.0 g (33.3 mMol) Natriumsulfid-nonahydrat und einer Mischung aus 40 ml Ethanol und 30 ml Wasser versetzt und 18 h am Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wurde mittels GC (B 160 - 250 °C) verfolgt. Das Ethanol wurde am Rotationsverdampfer mit nachgeschalteter Kühlfalle abgezogen, der Rückstand mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt und sechsmal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Ethers verblieben 6 g Rohprodukt 22, welches im Hochvakuum destilliert wurde und 4.4 g (GC 86.9%; 73% Ausbeute) 22 ergab.

Sdp. 77 - 80 °C ($2.5 \cdot 10^{-3}$ Torr).

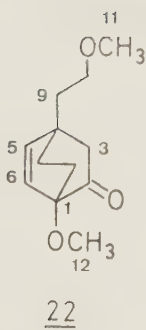
GC (B 160 - 250 °C) 86.9%

DC Rf = 0.35 (Ether/Hexan 2 : 1; 1 x).

Zur sauberen Charakterisierung von 22 wurde eine Flash-Chromatographie mit 5.04 g des Destillats an 153 g Kieselgel im Laufmittel Ether/Hexan 1 : 1 durchgeführt. Dabei wurden zwei Fraktionen erhalten. In der ersten wurden 3.49 g (GC 98.2%) Keton 22 mit folgenden Daten erhalten:

IR	2980 (m), 2830 (m), 2800 (w), 2730, 1725 (s, Carbonyl), 1460 (w), 1355 (w), 1100 (s, C-O).
80 MHz ¹ H-NMR	6.30 (d; J = 8 Hz; 1 H, CH-6), 6.27 (d; J = 8 Hz; 1 H, CH-5), 3.52 (s; 3 H, CH-12), 3.52 (t; J = 6 Hz; 2 H, CH-10),

20.1 MHz ^{13}C -NMR



3.34 (s; 3 H, CH -11),
 2.10 (s; 2 H, CH -3),
 2.0 - 1.6 (m; 6 H, CH -9, CH -7, CH -8).
 209.62 (s; C-2), 139.21 (d; C-5),
 129.20 (d; C-6), 84.96 (s; C-1),
 69.40 (t; C-10), 58.71 (q; C-11),
 53.30 (q; C-12), 45.19 (t; C-3),
 39.19 (s; C-4), 36.95 (t; C-9),
 31.37 (t; C-8), * 27.72 (t; C-7) *.

* Werte austauschbar.

Die Zuordnung erfolgte in analoger Weise wie bei 15 (Kap. 2.5.)

UV (n-Hexan) λ_{max} (ε)

304 nm (593), 252 nm (2543).

MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$)

210 (M^+), 182 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$),
 168 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$), 123 (100%),
 168⁺ - $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, 45 (C_2H_5^+).

In der zweiten Fraktion wurden 0.11 g (GC 69.6%) 1-Methoxy-ethyl-4-methoxybicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (22a) mit folgenden Daten erhalten:

DC

R_f = 0.15; Hexan/Ether 1 : 1; 1 x.

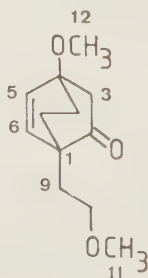
GC (B 180 °C)

69.6%.

IR

2980, 2920, 2860, 2830 (w), 1720
 (s, Carbonyl), 1600 (vw), 1100 (s, C-O).

60 MHz ^1H -NMR



6.50 (d; J = 9 Hz; 1 H, CH -6),
 6.03 (d; J = 9 Hz; 1 H, CH -5),
 3.52 (t; J = 6 Hz; 2 H, CH -10),
 3.37 (s; 3 H, CH -12),
 3.33 (s; 3 H, CH -11),
 2.28 (m; 2 H, CH -3),

2.00 - 1.60 (m; 6 H, CH-7, CH-8, CH-9).

4. Darstellung von 1-Dimethoxyethylbicyclo[3.3.0]octan-
3,6-dion (23).

Optimierung der Reaktionsbedingungen

Die Belichtungen wurden, wenn nicht speziell erwähnt, in Lösung mit 1% 15 durchgeführt. Die Menge an Sensibilisator ist in Gew.-% bezogen auf die eingesetzte Menge and Edukt 15 angegeben. Für $\lambda = 300$ nm und $\lambda = 350$ nm wurde ein Rayonet RPR-100 Photoreaktor mit RPR-300 nm bzw. 350 nm Lampen verwendet. Es wurde in Pyrex- und Quarz-Reaktionsgefäßen belichtet. Alle Proben wurden vor der Belichtung 10 Min. im schwachen Argonstrom entgast.

340 nm, Pyrex:

20%	Acetophenon	in Aceton	106.7 h	62% (GC)
20%	Acetophenon	in Benzol	134.5 h	kein <u>23</u> , unidentifizierte Mischung.

340 nm, Quarz:

20%	Acetophenon	in Aceton	69.5 h	75% <u>23</u> (GC; 67% isol. Ausbeute)
20%	p-Hydroxy- acetophenon	in Aceton	69.5 h	6.6% <u>23</u> (GC sowie unidentifizierte Produkte u. Edukt).

300 nm, in Quarz:

	in Aceton	6.5 h	62% (GC); 49% isol. Ausbeute
--	-----------	-------	------------------------------

Darstellung von 23 durch Acetophenon sensibilisierte Belichtung

1.04 g (4.35 mMol) Keton 15 wurden in 131 ml Aceton gelöst und mit 0.21 g (1.75 mMol) Acetophenon versetzt. Dann wurde 69.5 h im Rayonet-Reaktor bei 300 nm belichtet. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch GC (A 140 - 250 °C). Nach Abziehen des Acetons am Rotationsverdampfer blieben 1.49 g Rohprodukt (GC 75.3%), das auf 10.60 Florisil aufgezogen durch Flash-Chromatographie an 44 g Florisil im Laufmittel Toluol/Ether 9 : 1 gereinigt wurde. Ab Fraktion 50 (10 ml) wurde mit reinem Ether 0.88 g (GC 75%; 67% Ausbeute) 23 eluiert.

Darstellung von 23 durch Aceton sensibilisierte Belichtung

In einem Quarzgefäß wurden 0.50 g (2.1 mMol) Keton 15 in 63 ml Aceton gelöst, und bei 300 nm 8 h belichtet. Die Reaktionskontrolle erfolgte durch GC (A 140 - 250 °C). Nach Abrotieren des Lösungsmittels wurden 0.36 g Rohprodukt (GC 62.2%) erhalten. Flash-Chromatographie an 15 g Kieselgel im Laufmittel CHCl₃/ Ether 6 : 4 ergab 0.28 g (GC 83%; 49% Ausbeute) 23.

Spektroskopische Charakterisierung von 23

Zur Gewinnung der spektroskopischen Daten wurden 224 mg Rohprodukt auf 1 g Kieselgel aufgezogen und an 25 g Kieselgel im Laufmittel Ether/ Hexan 5 : 1 getrennt. Es wurden 62 mg der Verbindung 23 erhalten.

DC Rf = 0.1 (Ether/Hexan 5 : 1; 1 x).

GC (B 180 °C) 99.8%.

IR 2980, 2920, 2860, 2820,

1740 (s, Carbonyl), 1150 - 1050 (m, C-O).

270 MHz ¹H-NMR 4.47 (dd, J = 5 Hz; 1 H, CH-10),

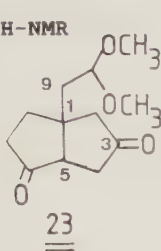
3.27 (s; 6 H, CH-11),

2.56 (m; 1 H, CH-5),

2.39 (m; 6 H, CH-2, CH-4, CH-7),

1.98 (m; 2 H, CH-8),

1.83 (dd; J = 5 Hz und 1.5 Hz, 2 H, CH-9).



Doppelresonanzversuche: Einstrahlen in 2.56 → Veränderungen bei 2.39; Einstrahlen in 1.82 und 1.84 → Signal bei 4.47 ergibt ein Singulett.

67.89 MHz ¹³C-NMR 219.05 (s; C-6), 215.78 (s; C-3),
102.38 (d; C-10), 54.69 (s; C-5),
52.93 (q; C-11, C-11') 48.03 (t; C-2),
45.57 (s; C-1), 42.02 (t; C-9)*,
39.49 (t; C-7)*, 35.60 (t; C-4)*,
31.27 (t; C-8)*

* Werte sind austauschbar; die Singulettts wurden durch Entkopplung mit kleiner Leistung sichtbar gemacht.

Die Zuordnung erfolgte mit Hilfe der ¹³C-NMR-Daten von Bicyclo[3.3.0]octan-2-on, Bicyclo[3.3.0]octan-3-on und 1-Methylbicyclo[3.3.0]octan-4-on⁵⁵. Bei der letzteren Verbindung wurde der Einfluß einer zusätzlichen Carbonylgruppe an C-7 berücksichtigt.

Darstellung von 24 durch Aceton sensibilisierte Belichtung

In einem Pyrexreagenzglas wurden 115.5 mg (0.55 mMol) Keton 22 in 14.5 ml Aceton gelöst und bei 300 nm für 16 h belichtet. Die Reaktion wurde mittels GC verfolgt. Nach Abrotieren des Lösungsmittels wurden 91.72 mg eines Rohproduktes (GC 61%) erhalten, das an 15 g Kieselgel im Laufmittel Ether/Hexan 2:1 getrennt wurde und 69.8 mg (GC 86.5% (A 160-250 °)); 56% Ausbeute) 24 ergab.

IR 2980, 2920, 2860, 2820,
1740 (s, C=O), 1100 (s, C-O).

80 MHz ¹H-NMR 3.57 (t; J = 6 Hz; 2 H, CH-10),
3.33 (s; 3 H, CH-11),
2.67 - 1.94 (m; 9 H),
1.82 (t; J = 6 Hz; 2H, CH-9).

20.1 MHz ¹³C-NMR 219.28 (s; C-6) 216.07 (s; C-3),
69.25 (d; C-10), 58.50 (q; C-11),
54.63 (d; C-5), 47.90 (t; C-2),
46.51 (s; C-1), 39.42 (t; C-9*),
39.05 (t; C-7*), 35.76 (t; C-4),
30.94 (t; C-8*).

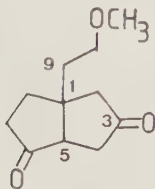
* Werte austauschbar.

Die Zuordnung erfolgte analog wie bei 23 (Kap. 4) beschrieben.

MS 196 (M⁺), 151 (M⁺ - C₂H₅O),
137 (M⁺ - CH₃OC₂H₄), 109 (137⁺ - CO),
95, 81, 53, 45 (100%, C₂H₅O⁺)

Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₆O₃ (196.25 g/mol)

Ber.: 67.32% C, 8.22% H; Gef.: 67.38% C, 8.24% H.



5.1. Darstellung von 8-Methoxyethyl-5-methoxy-
tricyclo[3.3.0.0^{2,8}]octan-3-on (27).

In einem Quarzgefäß wurden 108.1 mg (GC 53.4%; 0.27 mMol) Keton 22a in 13.6 ml Aceton gelöst und bei 300 nm 4 h belichtet. Der Reaktionsverlauf wurde stündlich mittels GC (CW-20 M, 35 m; S = 70 - 240 / 6⁰ pro Min. E = 200, D = 280) überprüft.

GC (Edukt) 53.4% 22a

21.7% (nicht identifizierte Verb. A).

GC (Reaktion) 1.3% 22a, 52.1% 27

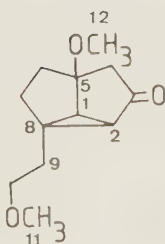
21.7% (identisch mit Verb. A vom Edukt).

IR 3010, 2990 (m), 2960 (vw),

1745 (w, Schulter), 1710 (s, C=O),

1360 (s), 1415 (m), 1230-1190 (m).

80 MHz ¹H-NMR



3.42 (t; J = 7 Hz; 2 H, CH-10),

3.35 (s; 6 H, CH-11, CH-12),

2.63 (m; 1 H, CH-1),

2.27 (m; 1 H, CH-2),

2.08 - 1.50 (m; 10 H).

MS (C₁₂H₁₈O₃)

Durch partielle Verdampfung

210 (M⁺), 195, 179, 178, 150, 136,

133, 134, 123, 105, 77, 91,

45 (100%).

5.2. Isolierung von 25 und 26.

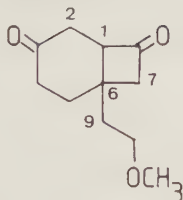
Isolierung von 1-Methoxyethylbicyclo[4.2.0]octan-3,8-dion (25).

In einem Quarzgefäß wurden 100 mg (0.48 mmol) Keton 22 in 6.7 ml CHCl_3 (filtriert über Al_2O_3 neutral) gelöst und 2 h bei 300 nm belichtet. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und von der Reaktionsmischung ein GC (A 140 - 250 °C) aufgenommen. Abrotieren des Chloroforms und Trennung der Reaktionsmischung an 3.5 g Kieselgel im Laufmittel Ether/Hexan 1 : 1 ergaben 17.0 mg (18.2%) Produkt 25.

GC (A 140 - 250 °C) 87.1%

IR 2980 (w), 2920 (m), 2830 (w),
1775 (s, Vierring-C=O), 1710
(s, Sechsring-C=O),
1115 (m, Ether-C-O).

60 MHz $^1\text{H-NMR}$



MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$)

3.57 (t; $J = 6$ Hz; 2 H, CH-10),
3.47 (m; 1 H, CH-7), 3.32 (s; 3 H, CH-11),
3.08 (m; 1 H, CH-7), 2.61 (m; 1 H, CH-1),
2.48 - 1.84 (m; 8 H, CH-2 , CH-4 ,
 CH-5 , CH-9).
197 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 196 (M^+),
168 ($\text{M}^+ - \text{CO}$), 154 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}$),
109 ($154^+ - \text{CH}_3\text{OCH}_2$), 94, 81, 79,
45 (100%; $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$).

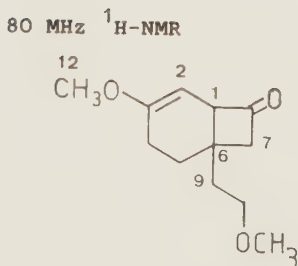
Isolierung von

3-Methoxy-6-methoxyethylbicyclo[4.2.0]oct-2-en-8-on (26)

In einem Quarzgefäß wurden 333.4 mg (1.59 mMol) Keton 22 in 46.6 ml trockenem Diethylether gelöst und 9 h bei 300 nm belichtet. Die Reaktion wurde mittels GC (A 140 - 250 °C) verfolgt. (Zusammensetzung der Reaktionsmischung: 21.1% 22; 3.8% 25; 33.8% 26). Das Lösungsmittel wurde abrotiert und die Reaktionsmischung auf 3.4 g Kieselgel aufgezogen. Flash-Chromatographie an 8.0 g Kieselgel im Laufmittel Ether/Hexan 1 : 1 ergab 19.6 mg (5.9%) Produkt 26. Die folgenden Fraktionen enthielten: 36.7 mg (26/22 2:1), 48.7 mg (22), 21.1 mg (26/22 1:1).

Charakteristische Daten von 26

DC	R _f = 0.24 (Ether/Hexan 1 : 1; 1 x).
GC (A 140 - 250 °C)	92%.
IR	2980 (w), 2920 (m), 2860 (w), 1770 (s, Vierring-C=O), 1655 (m, C=C-OCH ₃), 1115 (m, C-O-Ether).
80 MHz ¹ H-NMR	4.55 (d; J = 6 Hz; 1 H, CH-2), 3.52 (s; 3 H, CH-12), 3.47 (t; J = 6.5 Hz; 2 H, CH-10), 3.40 (m; 1 H, CH-7), 3.30 (s; 3 H, CH-11), 3.10 (m; 1 H, CH-7), 2.78 (s; 1 H, CH-1), 2.25 - 1.60 (m, 6 H).
UV (n-Hexan, qualitativ)	λ _{max} 305 nm (nπ*), 275 nm (ππ*).
MS (C ₁₂ H ₁₈ O ₃)	210 (M ⁺), 182 (M ⁺ - CO), 179 (M ⁺ - OCH ₃), 168, 137, 124, 123 (100%), 91, 45.



6. Untersuchungen zur Photochemie von 1-Methoxy-4-methoxyethylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (22).
Oxadi- π -methan-Umlagerung 22 $\rightarrow$ 24

6.1. Gaschromatographischer Nachweis von 29 bei Belichtung von 22 in Aceton, d_6 -Aceton und Aceton/Isopropanol

1-proz. Lösungen von 22 (jeweils 15.7 mg) mit jeweils 12.4 mg Hexadecan in Aceton, d_6 -Aceton und Aceton/Isopropanol (2:1) wurden in Pyrexgefäßen gleichzeitig in einer auf 20 °C temperierten Merry-go-round-Belichtungsapparatur für 16 h bei 300 nm belichtet. Während 2.5 h wurden halbstündlich, dann stündlich Proben entnommen und mittels GC (CW-20M 40m H 1608 B, S = 70-230 °C, 5^o pro Min.) der Zeitverlauf der Bildung von 29 untersucht (vgl. Abb. 24). In Aceton/Isopropanol wurde kein 29 gefunden.

In der während 3 h in Aceton belichteten Probe wurde mittels GC-MS-Kopplung Verbindung 29 nachgewiesen (GC: CW 20M 50 m, 220 °C):

MS 178 (M^+ -CHO), 168, 165, 163, 152, 151,
 150, 137, 136, 135, 134, 133, 124, 123 (100%),
 122, 121, 120, 119, 117, 111, 110, 109, 108,
 107, 105, 104, 103, 97, 96, 95, 94, 93, 92,
 91, 90, 79, 76, 45 (100%).



Abb. 24: Aceton-sensibilisierte Umlagerung von 22; Bildung des Primärprodukts 29.

Wertepaare zur Abbildung 24.

t	[29] in mg	
Min	d ₆ -Aceton	Aceton
30	0.07	0.01
60	0.11	0.06
90	0.15	0.09
120	0.18	0.12
150	0.20	0.15
210	0.26	0.17
270	0.28	0.19
330	0.32	0.21
390	0.36	0.23
450	0.41	0.25
600	0.42	0.27
654	0.45	0.25
720	0.46	0.28
780	0.47	0.29
840	0.51	0.30
900	0.52	0.30
960	0.52	0.30

6.2. Nachweis von Ethan durch GC-MS-Kopplungs-Analyse

In einem Quarzgefäß wurden 59.0 mg (0.28 mmol) Keton 22 in 7 ml Aceton gelöst und entgast. In einem zweiten Quarzgefäß wurden 7 ml Aceton ebenfalls 10 Min. entgast. Die Gefäße wurden mit einer im Hochvakuum evakuierten Gasmaus verschlossen und 3 h bei 300 nm belichtet. Nach Belüften der Gefäße wurden die flüssigen und gasförmigen Phasen gaschromatographisch untersucht. GC-Untersuchung der flüssigen Phase (GC-Bedingungen: CW-20M 50M FS(J)111. Temp.: S = 100 - 240, 16° pro Min. E = 200, D = 280. Gas: H₂ 1.2 atü.)

26.2 Min.	21.84%	(unbekannt)
26.8 Min.	12.19%	<u>22</u>
27.4 Min.	9.24%	<u>26</u>
28.8 Min.	6.53%	(unbekannt)
32.2 Min.	17.48%	<u>24</u>
44.9 Min.	0.32%	<u>25</u>

Weiterhin wurde in der Reaktionsmischung auf Vorhandensein von Methanol, 2-Butanon und t-Butanol geprüft. Es wurde nur 1.2% Methanol gefunden. (GC-Bedg.: OV-1 44m H1603B. Temp.: S = 30 (10 Min.) - 250 / 10° pro Min. E = 200, D = 280. Gas: H₂ 1.0 atü.).

GC-Untersuchung der gasförmigen Phasen auf Vorhandensein von Methan und Ethan: (GC: Carlo Erba 2900; Säule: 48 M OV 1, H 1381 B; Detektor: FID, Verstärker 180; Temp.: E = 150, D = 200, S = 4 Min. 40 - 220, 10° pro Min.; Gas: 0.5 atü. N₂, Split 60 ml pro Min.)

Es wurden folgende Flächenverhältnisse gefunden:

<u>22</u> :	1640 x 10 ⁴ Ethan	Blindprobe:	650 x 10 ⁴ Ethan
	1722 x 10 ⁴ Methan		1545 x 10 ⁴ Methan.

Es wurden nun 3 Quarzreagenzgläser vorbereitet:

Nr. 1: 24.8 mg (0.12 mMol) Keton 22 mit 2.8 ml d₆-Aceton.

Nr. 2: 31.3 mg (0.15 mMol) Keton 22 mit 3.5 ml Aceton.

Nr. 3: 2.8 ml d₆-Aceton. Die Lösungen wurden 10 Min. entgast und 3 h bei 300 nm belichtet. Aus der Lösung wurde eine GC-MS-Kopplungs-Analyse durchgeführt.

Bedingungen: OV 1, 100 m; Temp.: 20 °C.

MS Nr. 1: 36 (M⁺, 17.1%, C₂D₆), 34 (14.3%),
32 (100%), 30 (24.3%), 28 (14.3%).

MS Nr. 2: 30 (M⁺, 34.3%, C₂H₆), 29 (28.6%),
28 (100%), 27 (38.6%), 26 (22.8%),
25 (4.3%).

MS Nr. 3: 44 (CO₂), 36 (C₂D₆).

Durch GC-Analyse wurde das Produktverhältnis von 22 und 24 ermittelt. (GC-Bedg.: CW-20M 35M H 1398 A; Temp.: S = 70 - 240 / 6° pro Min. E = 200, D = 280; Gas: H₂ 1.0 atü.).

Nr. 1:	21.7 Min.	6.43%	<u>22</u>
--------	-----------	-------	-----------

	24.8 Min.	35.56%	<u>24</u>
--	-----------	--------	-----------

Nr. 2:	21.1 Min.	3.03%	<u>22</u>
--------	-----------	-------	-----------

	24.3 Min.	40.94%	<u>24</u>
--	-----------	--------	-----------

6.3. Gaschromatographische Untersuchung der Produkt-
zusammensetzung mit Variation der Sensibilisatoren,
der Lösungsmittel und der Wellenlänge.

Acetophenon, Benzol, 350 nm, in Quarz.

Eine 1-proz. Lösung von Keton 22 in Benzol mit 20% Acetophenon wurde in einem Quarzreagenzglas 3 h belichtet. Analog dazu wurde als Blindprobe eine 20-proz. Lösung von Acetophenon in Benzol bestrahlt. Die GC-Analyse ergab: (CW-20M 35 M H 1398 A; Temp.: S = 70 - 240 / 6⁰ pro Min., E = 200, D = 280): 16.00% 20, 0.39% 22, 3.63% 24.

Acetophenon, Aceton, 300 nm, in Quarz

Eine 1-proz. Lösung des Ketons 22 in Aceton mit 20% Acetophenon wurde in einem Quarzreagenzglas 3 h belichtet. Analog dazu wurde als Blindprobe eine 20-proz. Lösung von Acetophenon in Aceton bestrahlt. Die GC-Analyse ergab: (Bedingungen analog zu Acetophenon/Benzol): 2.33% 20, 9.75% 22, 0.05% 26, 10.29% 24, 3.40% 25.

Acetophenon, Aceton, 350 nm, in Quarz.

GC 75% (siehe Kap. 5.)

Benzophenon, THF, 350 nm, in Quarz.

In einem Quarzgefäß wurden 77.1 mg (0.37 mMol) Keton 22 in 8.7 ml THF gelöst, 29.3 mg Benzophenon zugesetzt, entgast und die Lösung

52.3 h belichtet. Das Bestrahlungsgemisch wurde gaschromatographisch untersucht. Im komplexen GC (A 140 - 250 °C) konnte nur 25 (5%) erkannt werden.

Benzophenon, Benzol, 340 nm, in Quarz

In einem Quarzgefäß wurden 291.0 (1.39 mMol) Keton 22 in 32.7 ml Benzol gelöst, 87.8 mg Benzophenon zugesetzt und die Lösung 52.3 h belichtet. Das Belichtungsgemisch wurde gaschromatographisch untersucht. Im GC (OS-138 20M H 524 B; S = 60 - 200, 4° pro Min., E = 180, D = 280; H₂ 0.7 atü.) war als Hauptkomponente (30%) eine nichtidentifizierte Verbindung zu erkennen; IR: 1770 (sm), 1730 (s). Eine weitere Untersuchung unterblieb.

1-Benzoylcyclohexen, THF, 350 nm, in Quarz

In einem Quarzgefäß wurden 64.7 mg (0.31 mMol) Keton 22 in 7.3 ml THF gelöst, 16.3 mg (0.08 mMol) 1-Benzoylcyclohexen zugesetzt und die Lösung 15 h belichtet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand untersucht.

IR u.a. 1725 (s, C=O), 1770 (m).

60 MHz ¹H-NMR 6.32 (2 H, olefin.H),
3.52 (s; 3 H, OCH₃),
3.52 (t; J = 6 Hz; CH₂-OCH₃),
3.30 (s; OCH₃),
2.85 (m; 1 H),
2.28 - 1.48 (m).

Das GC (A 140 - 250 °C) zeigt neben anderen im wesentlichen Edukt 22 und eine unbekannte Verbindung mit kurzer Retentionszeit. Es wurde noch 25 h weiter belichtet. Das GC (OS-138 20M H 524 B; S = 60 - 200, 4° pro Min.; H₂ 0.7 atü.) zeigte eine komplexe Mischung mit 2 unbekannten Hauptkomponenten [4.6 Min. (10.49%), 15.3 Min. (19.37%)] ; IR 1770 (m), 1720 (s). Nach den NMR- (AB-System bei 6.30 δ) und GC-Daten ist kein Edukt 22 mehr vorhanden.

1-Benzoylcyclohexen, Benzol, 350 nm, in Quarz

In einem Quarzgefäß wurden 52.0 mg (0.25 mMol) Keton 22 in 5.8 ml Benzol gelöst, 16.4 mg (0.08 mMol) 1-Benzoylcyclohexen zugesetzt und die Lösung 15 h belichtet. Das GC (obige Bedingungen) zeigte, daß im wesentlichen 2 Produkte im Verhältnis 1:1 entstanden waren. Es handelte sich um Edukt 22 und eine neue Verbindung, die identisch mit der einen (15.3 Min.) aus der THF-Belichtung war. IR u.a. 1725 (s) und 1770 (m). Die Fortführung der Belichtung führte zur Zerstrahlung mit einem nicht identifizierbaren Reaktionsgemisch.

Aceton/Isopropanol (2:1), 300 nm, in Quarz

33.3 mg (0.16 mMol) Keton 22 wurden in 3.5 ml Aceton/iso-Propanol (2:1) gelöst und die Lösung 2.5 h belichtet. Gaschromatographische Untersuchung ergab 76% (A 140 - 250 °C) 24.

Zusammenfassung der Reaktionsbedingungen zur Darstellung
von 23 und 24 (Tabelle 3).

	<u>23</u> ^{a)}	<u>24</u> ^{a)}
300 nm ^{b)} Aceton, 7 h	63 (49)	61 (56)
350 nm ^{b)} 20% Acetophenon in Aceton, 70 h	75 (67)	77 (63)
300 nm ^{b)} Aceton/iso-Propanol (2:1), 2.5 h		76

a) Ausbeute in % bestimmt nach GC. In Klammern isolierte Ausbeuten.

b) Rayonet RPR-100 Photoreaktor mit RPR-300 nm bzw. 350 nm Lampen. Die Belichtungen wurden in Quarzgefäßen mit 1-proz. Lösungen durchgeführt. Alle Proben wurden vor der Belichtung 10 Min. im schwachen Argonstrom entgast.

7. Versuche zur Differenzierung der Ketogruppen in
23 und 24: Versuche zur Enantiomeren-Trennung

7.1. HLAD/NAD⁺ - Enzym - Reduktion

7.1.1. Versuche der Reduktion von 23

9.7 mg (0.04 mMol) Keton 23 wurde unter Argon mit 2.3 g Ethanol (trocken), 13 mg NAD⁺ und 50 ml Tris·HCl-Puffer (0.4 M, pH 8.5) versetzt. Dann wurden 3 mg in 2.5 ml Tris·HCl-Puffer gelöstes HLAD zugesetzt und 14 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsüberprüfung erfolgte mittels GC (A 180 °C) und DC (Ether/Hexan 5 : 1; 1 x). Dazu wurde jeweils eine Probe entnommen, mit NaCl gesättigt, fünfmal mit Ether extrahiert und die vereinigten Etherphasen über Na₂SO₄ getrocknet. Zum Abbruch der Reaktion wurde analog aufgearbeitet und zusätzlich über eine mit Kieselgel gefüllte Pasteurpipette filtriert. Das so erhaltene Produkt ist nach IR und NMR identisch mit 23.

7.1.2. Versuche zur Reduktion von 24

31.2 mg (0.13 mMol) Keton 24 wurde unter Argon mit 5 ml Ethanol, 20 mg NAD⁺ und 35 ml Tris·HCl-Puffer (0.4 M, pH 8.5) versetzt. Dann wurden 5 mg in 2.5 ml Tris·HCl-Puffer gelöstes HLAD zugesetzt und 8 Tage bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung wie bei 23 beschrieben, zeigten GC (A 140 - 250 °C), IR und NMR-Spektren, daß keine Reaktion eingetreten war. Nach Erhöhung der Temperatur auf 40 °C für 5 Tage, sowie Zugabe von 5 ml Ethanol und weiteren 5 Tagen Re-

aktionszeit, wurde 24 isoliert. Zur Überprüfung der Reaktionsfähigkeit des Enzymsystems wurde 1 Tropfen Cyclohexanon zugesetzt, welches innerhalb von 3 h zum Cyclohexanol reduziert wurde (GC).

7.2. Lithium-Trisiamylborhydrid-Reduktion von 23

7.2.1. Darstellung von 1-Dimethoxyethylbicyclo[3.3.0]octan-3,6-diol 35 als Vergleichssubstanz.

14.7 mg (0.065 mMol) Keton 24 in 5 ml THF wurden auf 0 °C gekühlt und mit 2 mg (0.053 mMol) LiAlH_4 1 h bei RT reduziert. Dann wurde über Nacht bei RT gerührt. Zur Zerstörung des überschüssigen LiAlH_4 wurde gesättigte Na_2SO_4 -Lösung zugetropft, anschließend festes Na_2SO_4 zugegeben und 2 h gerührt. Abfiltrieren des Trockenmittels und Abrotieren des Lösungsmittels ergaben 13.9 mg 35.

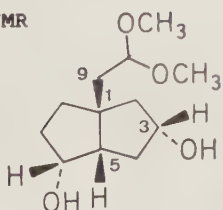
GC (A 140-250 °C)

54.4%

IR

3620 (w, OH), 3560 - 3420 (w, OH),
2965 (s), 2960 (s), 2925, 2930 (w),
1150 - 1000 (s).

80 MHz ^1H -NMR



4.44 (m; 2 H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, $\text{CH}-3$)

3.65 (m; 1 H, $\text{CH}-6$),

3.32 (s; 6 H, $(-\text{OCH}_3)_2$),

2.20 - 1.20 (m; 10 H).

7.2.2. Darstellung von 33 durch LTSBH-Reduktion von 23

Keton 23 wurde in trockenem THF vorgelegt, auf -78°C (bzw. -20°C) gekühlt und dann Lithium-Trisämylborhydrid (LTSBH) zugegeben. Die Reaktionslösung färbte sich gelb. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe einer Mischung aus H_2O : EtOH (1 : 4) zur Zerstörung des überschüssigen LTSBH. Dann wurde 6 M NaOH zugegeben und mit 30-proz. H_2O_2 oxidiert. Dabei trat eine Entfärbung der Reaktionslösung auf. Der Reaktionsfortgang wurde mittels GC (A 140 - 250°C) verfolgt.

Variation der Versuchsbedingungen

- a) 11.6 mg (0.055 mMol) Keton 23 wurden mit 1.3 Equ. (= 84 μl) LTSBH 2 h bei -78°C gerührt. Dann wurde das Kältebad entfernt und 1 h bei RT gerührt. Die Aufarbeitung ergab nach GC (A 140 - 250°C): 63.7% 33, 0.6% 23, 8.6% 35.
- b) 13.1 mg (0.061 mMol) Keton 23 wurde mit 1.14 Equ. (= 61 μl) LTSBH 4.5 h bei -78°C gerührt. Reaktionsabbruch bei -78°C und Aufarbeiten ergaben laut GC (A 140 - 250°C): 15.8% 33, 44.9% 23, 18.9% 35.
- c) 21.2 mg (0.094 mMol) Keton 23 wurden mit 1.17 Equ. (= 110 μl) LTSBH 2 h bei -78°C gerührt. Dann wurde das Kältebad entfernt und 1 h bei RT gerührt. Aufarbeitung ergab laut GC (A 140 - 250°C): 43.1% 33, 1.8% 23, 14.2% 35.
- d) 85.8 mg (0.38 mMol) Keton 23 wurden mit 1.17 Equ. (= 0.45 ml) LTSBH 1 h bei -20°C gerührt. Reaktionsabbruch bei -20° und Aufarbeitung ergaben 48.4% 33, 18.6% 23: GC (A 140 - 250°C).

Isolierung von 33

285.5 mg (1.26 mMol) Keton 23 wurden mit 1.4 Equ. (= 1.77 ml) LTSBH 2.5 h bei -20 °C gerührt. Reaktionsabbruch bei -20 °C und anschließende Aufarbeitung ergaben 290.7 mg Rohprodukt. GC (A 140 - 250 °C): 81% 33, 14.3% 23. Das Rohprodukt wurden mittels Flash-Chromatographie an 29 g Kieselgel im Laufmittel CHCl₃/Ether 3 : 3 getrennt. Die Auftragung erfolgte direkt im Laufmittel. Es wurden 57.2 mg (33% Ausbeute) mit folgenden Daten erhalten:

GC (A 140 - 250 °C) 94.3%

DC Rf = 0.25; (CHCl₃/Ether 3 : 3; 1 x).

IR 3650 (w, OH), 3590 (w, OH),

3540 - 2900 (m, OH), 1740 (s, C=O),

1120 - 1040 (s, C-O Acetal).

270 MHz ¹H-NMR

4.34 (dd; J = 5 Hz; 1 H, CH-10),

4.28 (m; 1 H, CH-3)

3.23 (s; 6 H, CH-11, CH-11'),

2.52 (m; 1 H, CH-5),

2.47 und 2.44 (2 m; je 1 H), 2.38 (m; 2 H),

2.31 - 2.19 (m; 3 H), 1.80 (m; 2 H, CH-2),

1.76 (dd, J = 5 und 1.5 Hz; 2 H, CH-9).

1.37 (bs; OH, austauschbar mit D₂O).

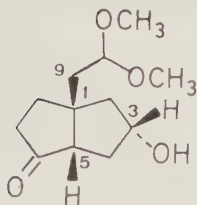
Shiftversuche:

(10-proz. Lösung von 33 in CHCl₃ mit 5 mg

Eu(fod)₃: Signalverschiebungen:

4.34 → 4.53; 4.28 → 4.80; 2.52 → 2.64.

Doppelresonanzexperiment: Durch Einstrahlen bei 4.80 δ wurde keine Veränderung des Signalkomplexes bei 2.64 δ (CH-5) beobachtet und daraus



auf erfolgte Reduktion an C-3 geschlossen.

MS 210 ($M^+ - H_2O$), 197, 196, 171, 170,
($C_{12}H_{20}O_4$; 228.29 g/mol) 169, 165, 164, 157, 156, 155, 154,
153, 152, 139, 138, 123, 122, 121,
111, 110, 109, 75 (100%).

62.9 MHz ^{13}C -NMR 104.51 (d, C-10), 76.00 (d, C-8), 54.35,
53.03, 51.70, 49.05, 45.51, 39.33, 38.44,
36.26, 32.26.

Die Intensität der Carbonylgruppe war zu gering, um erkannt zu werden.

8. H^+ -Katalysierte Umlagerung von 22 und 15

8.1. Umlagerung von 22

8.1.1. Umsetzung von 22 mit p-Toluolsulfonsäuremonohydrat ($\rightarrow$ 36)

67 mg (GC 86.9%; 0.28 mMol) Keton 22 wurden mit 122.6 mg (0.64 mMol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 10 ml 1,4-Dioxan 33.5 h am Rückfluß gekocht. Nach Abrotieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Ether versetzt, zweimal mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung und dann viermal mit ges. $NaCl$ -Lösung gewaschen. Nach der Trocknung über $MgSO_4$ wurden 43.6 mg eines einheitlichen Produktes 36 (GC: 91.4%, λ 140 - 250 $^{\circ}C$; 72% Ausbeute) erhalten (spektroskopische Daten: 8.1.4.).

8.1.2. Umsetzung von 22 mit p-Toluolsulfonsäure.

203.5 mg (0.97 mmol) Keton 22 wurden unter Argon mit 100 ml Toluol und 212.9 mg (1.12 mmol) p-Toluolsulfonsäure versetzt und 16 h unter Rückfluß gekocht. Die Säure wurde abfiltriert, und das Filtrat jeweils dreimal mit NaHCO_3 - und mit NaCl-Lösungen gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wurden 144.9 mg Rohprodukt erhalten.

GC (A 160 - 250 °C): 6% p-TosOCH₃, 70% 37, 20.6% 36. Flash-Chromatographie an Kieselgel im Laufmittel Petrolester/Essigester 1 : 1 ergab zwei Fraktionen. In der ersten Fraktion wurden 7.53 mg p-Toluolsulfonsäuremethylester mit folgenden Daten erhalten:

Frk. 1: p-Toluolsulfonsäuremethylester

GC (A 140 - 160)

73.7%

80 MHz ¹H-NMR

7.55 (AA'BB'; 4 H, C₆H₄),

3.70 (s; 3 H, SO₃CH₃),

2.42 (s; 3 H, CH₃C₆H₄).

Als zweite Fraktion wurden 106.8 mg einer Mischfraktion aus 36 und 37 mit folgenden Daten erhalten:

Frk. 2:

DC

R_f = 0.32, 0.41

(Essigester/Petrolester 1 : 1, 1 x).

GC

69.2% 37, 24.2% 36

IR

3580 - 3420 (w), 1680 (s), 1120 (s).

60 MHz ¹H-NMR

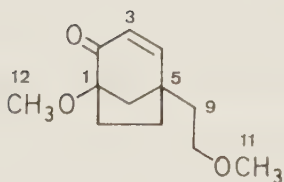
7.32 + 6.03 (AX; J = 10 Hz; 2 H)

CH-3 und CH-4 von 37,

7.18 + 5.97 (AX; J = 10 Hz; 2 H)

CH-3 und CH-4 von 36;

Die Intensitäten der beiden AX-Systeme



MS

37

stehen im Verhältnis 3 : 1.

4.28 (bs; 1 H, austauschbar mit D₂O),

3.53 (t; J = 6 Hz, 2 H, CH-10),

3.43 (s) CH-12 von 37,

3.40 (s; CH-11), 1.95 (m, 8 H).

partielle Verdampfung der Mischung

ergab Molekülpeaks von 210 (M⁺)

und 196 (M⁺).

Versuche zur weiteren Trennung von Frk. 2 mittels Niederdruck-Säulenchromatographie scheiterten. Es konnte nur der Peak mit höherer Retentionszeit erhalten werden, dessen spektroskopischen Daten identisch mit denen von 36 sind (siehe unten).

8.1.3. Umsetzung von 22 mit Nafion-H

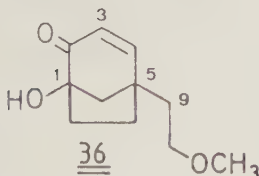
56.8 mg (GC 86.9%; 0.23 mMol) Keton 22 wurden unter Argon mit 10 ml Toluol und 24 mg (29.7% bezogen auf 22) Nafion-H versetzt und 16 h am Rückfluß gekocht. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels GC (A 140 - 250 °C). Zur Aufarbeitung wurde Nafion-H über eine kurze Säule aus Kieselgel abfiltriert. Nach Abrotieren des Lösungsmittels blieben 35.7 mg (GC 87.3%; 68% Ausbeute) 36.

160.1 mg (0.76 mMol) Keton 22 wurden unter Argon mit 60 ml Toluol und 20.8 mg Nafion-H (11.5% bezogen auf 22) versetzt und 46 h am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und über eine Säule aus Al₂O₃ neutral filtriert. Es wurden 130.1 mg eines

schwachgelben Öls erhalten, welches aus 36 und 37 bestand.

GC (A 160 - 250 °C): 38.9% 37 und 43.0% 36.

8.1.4. Spektroskopische Daten von 36

IR	2980, 2930, 3560 - 3420 (w, OH), 1680 (s), 1110 (m).
60 MHz ¹ H-NMR	7.27 + 6.00 (AX; J = 10 Hz; 2 H, CH-4 bzw. CH-3), 4.10 (bs; 1 H, OH austauschbar mit D ₂ O), 3.48 (t; J = 5 Hz; 2 H, CH-10), 3.29 (s; 3 H, CH-11), 1.95 (m; 8 H, CH-9, CH-8, CH-7, CH-6).
	
20.1 MHz ¹³ C-NMR	202.17 (s, C-2), 162.35 (d, C-4) 123.98 (d, C-3), 69.95, 62.22, 58.70, 50.47, 47.05, 38.04, 34.32, 32.07.
UV (Hexan) λ _{max} (ε)	225 (18200), 310 (69).
MS (C ₁₁ H ₁₆ O ₃)	196 (M ⁺), 178 (M ⁺ - H ₂ O), 154 (M ⁺ - C ₂ H ₂ O), 137 (M ⁺ - C ₃ H ₇ O), 109 (137 ⁺ - CO), 108, 107, 95 (154 ⁺ - C ₃ H ₂ O), 94, 93, 92, 91, 81, 80, 79, 78, 77, 55, 53, 52, 51, 45 (100%), 43, 42, 41.

8.1.5. Derivate von 1-Hydroxy-5-methoxyethyl-

bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-on (36)

1-Acetoxy-5-methoxyethylbicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-on (39)

43.6 mg (0.22 mMol) Enon (39) wurden mit 10 ml Isopropenylacetat und einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt und 2.5 h unter Argonspülung auf 50 °C gehalten. Das Lösungsmittel wurde abgezogen, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und je dreimal mit 10-proz. HCl, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurden 27.1 mg (51.7%) 39 erhalten.

IR

1740 (s), 1680 (m), 1250 (s).

60 MHz ¹H-NMR

7.23 + 6.07 (AX; J = 10 Hz; 2 H,

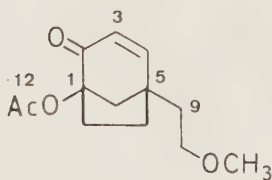
CH-4 und CH-3),

3.53 (t; J = 6 Hz; 2 H, CH-10),

3.38 (s; 3 H, CH-11),

2.20 (s; 3 H, CH-12),

2.03 (m; 8 H).



Periodatspaltung von 36 (→ 38)

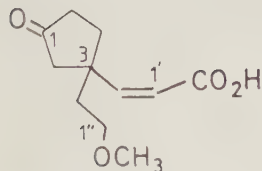
Zu einer Lösung von 87.3 mg (0.41 mMol) Natriumperjodat in 20 ml Wasser und 2 Tropfen Pyridin wurden 80 mg (0.41 mMol) Enon 38, die in 8 ml THF gelöst waren, unter kräftigem Rühren zugegeben. Die Mischung wurde 8 h gerührt und der Reaktionsfortgang mittels GC (A 140 - 250 °C) überprüft. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung fünfmal mit je 20 ml Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des

Lösungsmittels wurden 50.9 mg (58.8%) 38 erhalten.

GC (A 140 - 250 °C) 93.4%

IR 3500 - 3000 (b, H-Brücke),
1735 (s), 1705 (m), 1630 (w),
1240 - 1120 (m).

80 MHz ¹H-NMR



8.67 (m; 1 H, austauschbar mit D₂O),
6.25 + 5.84 (AX; J = 13 Hz; 2 H,
CH-2' und CH-3'),
3.45 (t; J = 7 Hz; 2 H, CH-1''),
3.26 (s; 3 H, OCH₃),
2.52 (s; 2 H, CH-5),
2.34 - 1.94 (m; 6 H, CH-2, CH-3, CH-2'').
194 (M⁺ - H₂O), 181 (M⁺ - CH₃O),
167 (M⁺ - CO₂H), 153 (M⁺ - CH₃OC₂H₄),
45 (100%).

MS

(C₁₁H₁₆O₄, 212.24 g/mol)

8.2. Versuche zur säurekatalysierten Umlagerung von 15

8.2.1. Tabellarische Zusammenfassung der Resultate.

Reagenz	Lösungsmittel	Temp., °C	Bemerkung
p-TsOH *	MeOH/HC(OCH ₃) ₃	0	Edukt (<u>15</u>)
p-TsOH *	MeOH/HC(OCH ₃) ₃	5	Edukt (<u>15</u>)
p-TsOH *	MeOH/HC(OCH ₃) ₃	RT	u.a. <u>41</u> , <u>42</u>
p-TsOH *	1,4-Dioxan/MeOH	Rückfluß	u.a. <u>44</u>
p-TsOH aq	Dioxan	Rückfluß	<u>44</u>
AcO-Mes	Benzol	RT	unidentifizierte Mischung
J ₂	Benzol	RT	unidentifizierte Mischung
BF ₃	Ether	5	Edukt (<u>15</u>)
CH ₃ COOH	HC(OCH ₃) ₃	RT	Edukt (<u>15</u>)
Nafion-H	Toluol	Rückfluß	unidentifizierte Mischung
Nafion-TMS	Toluol	Rückfluß	unidentifizierte Mischung
Ionenaust.	MeOH/HC(OCH ₃) ₃	RT	<u>41</u> , <u>42</u>
Nafion-H	MeOH/HC(OCH ₃) ₃	RT	<u>41</u> , <u>42</u>

* Die p-Toluolsulfonsäure wurde mehrmals in trockenem Benzol gelöst und das Lösungsmittel abrotiert.

8.2.2. Versuchsvariationen

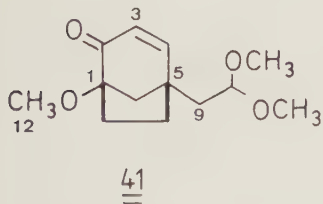
p-TsOH, MeOH, HC(OCH₃)₃, RT

38.7 mg (0.16 mMol) Keton 15 wurden unter Argon mit 10 ml Methanol (trocken), 5 ml o-Ameisentrिमथylester und einer kat. Menge p-Toluolsulfonsäure bei RT 20 h gerührt. Das Methanol wurde am Rotationsverdampfer abgezogen, in Chloroform aufgenommen und jeweils dreimal mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösungen gewaschen. Trocknen über CaCl₂ und Abziehen des Lösungsmittels ergab 30.7 mg einer Mischung der Verbindungen 41 und 42.

GC (B 160 - 250 °C) 33.9% 42, 14,0% 41, 8.2% p-TsOCH₃.

IR u.a. 1715 (s) und 1680 (s) im Verhältnis 1 : 1, 1130 - 1040 (s).

60 MHz ¹H-NMR



7.20 + 5.87 (AX; J = 10 Hz; 2 H, CH-3 und CH-4),
4.42 (t; J = 5 Hz; 1 H),
3.38 (s), 3.30 (s), 3.27 (s)
im Verhältnis 1:1:2
1.85 (m).

Ionenaustauscher, MeOH, HC(OCH₃)₃, RT

41.0 mg (0.17 mMol) Keton 15 wurden unter Argon mit 10 ml Methanol, 5 ml o-Ameisensäuretrimethylester und 10 mg Dowex-Ionenaustauscher bei RT 20 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Methanol abrotiert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, und über eine kurze Säule aus Florisil filtriert. Es wurden

21.1 mg einer Mischung aus 41 und 42 erhalten:

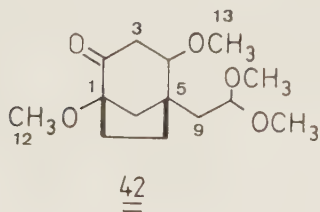
GC (B 160 - 250 °C): 30.4% 42, 11.8% 41, 7.4% p-TsOMe.

Nafion-H, MeOH, HC(OCH₃)₃, RT

31 mg (0.15 mMol) Keton 15 wurden unter Argon mit 10 ml Methanol, 5 ml o-Ameisensäuretrimethylester und 5 mg Nafion-H 20 h bei RT gerührt. Aufarbeitung erfolgte analog dem vorhergehenden Versuch und ergab 14.8 mg Rohprodukt (41, 42).

GC (A 160 - 250 °C): 30.5% 42, 12.6% 41, 9.2% p-TsOMe.

MS (C₁₃H₂₀O₄)



42

(C₁₄H₂₄O₅)

240 (M⁺), 209 (M⁺ - OCH₃),

165 (M⁺ - CH(OCH₃)₂),

151 (M⁺ - CH₂CH(OCH₃)₂),

89 (CH₂CH(OCH₃)₂)⁺,

75 (100%, CH(OCH₃)₂)⁺.

272 (M⁺), 197 (M⁺ - CH(OCH₃)₂),

183 (M⁺ - CCH₂CH(OCH₃)₂),

89 (CH₂CH(OCH₃)₂)⁺,

75 (100%, CCH(OCH₃)₂)⁺.

In Versuchen zur Umwandlung von 42 in 41 wurde die Probe im Wasserstrahlpumpenvakuum bei 50 °C im Kugelrohrföfen destilliert. GC und NMR zeigten aber keine Veränderung. Dann wurde die Probe mit Benzol und einigen Tropfen Triethylamin behandelt. Nach Aufarbeitung (Waschen mit ges. NaCl-Lösung) zeigten GC und NMR ebenfalls keine Veränderung.

p-TsOH, Dioxan, Methanol

124.4 mg (0.52 mMol) Keton 15 wurden unter Argon mit 8 ml 1,4-Dioxan, 1.6 ml Methanol und 195.2 mg (1.04) p-Toluolsulfonsäure 32 h am Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie beschrieben ergab 35.5 mg Rohprodukt, in welchem neben unidentifizierten Produkten 41 und 44 enthalten war.

IR u.a. 1710 (s), 1680 (s), 1140 - 1070 (s).

60 MHz $^1\text{H-NMR}$

p-Toluolsulfonsäuremethylester

7.61 (AA'BB'; J = 8 Hz; C_4H_4),

3.77 (s; CH_3SO_3^-), 2.47 (s; $\text{C}_4\text{H}_4\text{CH}_3$).

Verbindung 44

7.40 (d; J = 10 Hz), 4.92 (m; CH-10),

3.93 (m; CH_{11} , CH-12).

Verbindung 41

7.22 (d; J = 10 Hz), 4.47 (m; CH-10, -OH),

3.33 (s; Acetal).

zusätzlich:

3.57 (s), 3.45 (s), 1.97 (m).

8.2.3. p-Toluolsulfonsäuremonohydrat, 1,4-Dioxan, Rückfluß (+ 44)

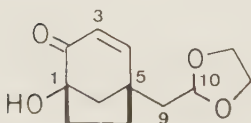
115.6 mg (GC 86.9%; 0.42 mMol) Keton 15 wurden unter Argon mit 25 ml 1,4-Dioxan und 189.8 mg (1.00 mMol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat 50 h am Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Dioxan am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und jeweils dreimal mit ges. NaHCO_3^- und

NaCl-Lösungen gewaschen. Trocknen über MgSO_4 ergab 92.3 mg (GC 68.3%; 67% Ausbeute) 44.

GC (A 160 - 250 °C) 68.3%

IR 3600 - 3440 (w, OH),
1675 (s), 1150 - 1080 (s).

60 MHz ^1H -NMR 7.36 + 6.00 (AX; J = 10 Hz, 2 H,
CH-3 und CH-4),



MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$)

4.92 (t; J = 5 Hz, 1 H, CH-10),
3.92 (m; 4 H, CH-11, CH-11'),
2.00 (m; 6 H, CH-9, CH-6, CH-7, CH-8).
224 (M^+), 206 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$),
196 ($\text{M}^+ - \text{CO}$), 133 ($206^+ - \text{CHO}_2\text{C}_2\text{H}_4$),
151 ($\text{M}^+ - \text{CHO}_2\text{C}_2\text{H}_4$), 152 ($206^+ - \text{C}_3\text{H}_2\text{O}$),
137 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2\text{C}_2\text{H}_4$), 109 ($137^+ - \text{CO}$),
87 ($\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2\text{C}_2\text{H}_4^+$), 73, (100%, $\text{CHO}_2\text{C}_2\text{H}_4^+$).

9. Lactoletherringschluß. Darstellung von 48a,b

9.1. Darstellung von 1-Methoxy-4-dimethoxyethyl-3-hydroxymethyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (45a,b)

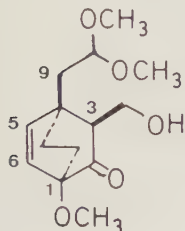
231.7 mg (2.29 mMol) Diisopropylamin in 10 ml Dimethoxyethan wurden auf -78 °C gekühlt. 129.0 mg (2.02 mMol) n-BuLi in Hexan wurden zugegeben und 1 h gerührt. Dann wurde über einen Zeitraum von 2 h 345.2 mg (GC 83.1%; 1.19 mMol) Keton 15 in 10 ml Dimethoxyethan zugetropft, wobei sich die Reaktionslösung gelb färbte. Dann wurde 40 Min. gasförmiges Formaldehyd eingeleitet. Die Reak-

tionslösung wurde auf -40°C aufgewärmt und 2 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde ca. 4 ml ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben und auf RT aufgewärmt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase zweimal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurden 316.0 mg Rohprodukt (GC: A $160\text{--}250^{\circ}$, 18% 45a, 53.9% 45b, 10.9% 46a,b, 10.0% 15) erhalten. Trennung mittels Flash-Chromatographie an 12.3 g Kieselgel im Laufmittel Cyclohexan: Essigester 2 : 8 ergab drei Fraktionen. In Fraktion 1 wurden 98 mg (GC 84.3%; 26% Ausbeute) 45b mit folgenden Daten erhalten:

DC $R_f = 0.37$ (Cyclohexan/Essigester 2 : 8).

IR 3850 (m), 3800 - 3600 (m, OH),
1720 (s), 1600 (m), 1150 - 1020 (s).

80 MHz $^1\text{H-NMR}$ 6.27 (AB; $J = 9$ Hz; 2 H, CH-5 , CH-6),
4.67 (t; $J = 5$ Hz; 1 H, CH-10),
4.40 (bs; 1 H, OH austauschbar mit D_2O),
3.82 (d; $J = 6$ Hz; 2 H, CH-12),
3.57 (s; 3 H, CH-13),
3.43 (s; 6 H, CH-11),
2.27 (t; $J = 6$ Hz; 1 H, CH-3_{exo}),
2.27 - 1.60 (m, 6 H).



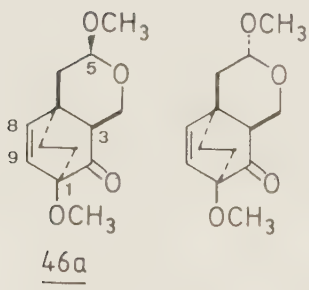
MS 239 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$), 212 ($\text{M}^+ - \text{COCH}_2\text{O}$),
($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$; 270.32 g/mol) 198, 194, 182, 181, 180, 179, 153,
152, 151, 150, 137, 136, 135, 123,
121, 75 (100%).

In Fraktion 2 wurden 177 mg (GC 59.2%, 19.7%; 44% Ausbeute) einer 1:3 Mischung aus 45a,b erhalten.

In Fraktion 3 wurden 24 mg (GC 50.6%, 47.5%; 9% Ausbeute) einer

1:1 Mischung aus 46a,b mit folgenden Daten erhalten:

IR	2980 (w), 2940 (m), 2920, 1725 (s), 1625 (vw), 1150-1050 (m).
270 MHz $^1\text{H-NMR}$	6.49 + 6.07 (<u>46b</u>) + 6.22 + 6.19 (<u>46a</u>) je (AB; J = 8.5 Hz; 1 H, CH-8 , CH-9), 4.77 (m; 0.5 H, CH-3), 4.42 (dd; J = 9, 2 Hz; 0.5 H, CH-3), 4.16 (dd; J = 12, 5 Hz; 0.5 H, CH-5), 3.76 (dd; J = 12, 5 Hz; 0.5 H, CH-5), 3.49 (s; 1.5 H), 3.48 (s; 1.5 H), 3.45 (s; 3 H), 3.37 (t; J = 10 Hz; 0.5 H) 3.12 (t; J = 10 Hz; 0.5 H), 2.18 (m; 1 H, CH-5 exo), 1.98 (m; 2 H), 1.72 (m; 4 H).



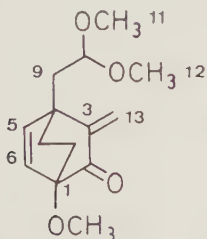
9.2. Darstellung von 46a,b durch Zyklisierung von 51

Darstellung von 50

In eine auf -78°C abgekühlte Lösung aus 0.20 ml (1.65 mMol) Diisopropylamin in 5 ml THF, 1.45 ml (1.45 mMol) BuLi und einer katalytischen Menge Bipyridyl wurden 173.8 mg (0.72 mMol) 15 (in 3 ml THF) zugefügt und 1 h gerührt. Anschließend wurden 281.5 mg (1.52 mMol) Dimethyl(methylen)ammoniumjodid zugefügt, eine halbe h bei -78°C und dann 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit Methanol und 0.8 ml Methyljodid versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Abziehen des Lösungs-

mittels wurde der Rückstand in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml ges. NaHCO_3 -Lösung 3 h verrührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase viermal mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand in Ether aufgenommen, mit NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Ethers verblieben 223.4 mg eines gelbbraunen Ols. Dieses wurde zusammen mit 3 g Kieselgel aufgezogen und an 27 g Kieselgel im Laufmittel Hexan/Ether 4:6 getrennt. Man erhält neben 33 mg (GC 83%; 23% Ausbeute) Edukt 15 76 mg (GC 95.6%; 48% Ausbeute) 50 mit folgenden Daten:

IR	2980 (w), 2940 (m), 2920, 1720 (s), 1625 (m), 1150-1050.
270 MHz $^1\text{H-NMR}$	6.40 + 6.28 (AB; $J = 9$ Hz; 2 H, CH-5 , CH-6), 5.95 und 5.20 (je s; 2 H, CH-13), 4.59 (t; $J = 6$ Hz; 1 H, CH-10), 3.57 (s; 3 H, CH-14), 3.35 (s; 6 H, CH-11 , CH-12), 2.07 (m; 2 H, CH-9), 1.75 (m; 4 H). 286 (107), 217 (8080)
UV $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$	195, 194 (60%), 193, 179, 162, 161, 135, 134 (30%), 91, 75 (100%), 47.
MS	



Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (252.30 g/mol)

Gef.: 66.49 C, 7.98 H; Ber.: 66.64 C, 7.99 H

Darstellung von 51

36.3 mg (0.14 mMol) 50 wurden mit 4 ml Aceton und einer katalytischen Menge Pyridinium p-Toluolsulfonat (PPTS) über Nacht bei

RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgezogen, der Rückstand in Ether aufgenommen und anschließend mit NaCl-Lösung gewaschen.

Trocknen über Na_2SO_4 ergab 29.3 mg (GC 89.7%; 98% Ausbeute) 51.

IR 2960 (m), 2830, 1720 (s), 1625 (m), 1210 (s).

51 wurde ohne Reinigung weiterverwendet.

Darstellung von 46a,b

29.3 mg 51 wurden in 5 ml trockenem Methanol mit einer katalytischen Menge NaOCH_3 über Nacht gerührt. Das Methanol wurde abgezogen, der Rückstand in Ether aufgenommen und dreimal mit NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 ergab 25.4 mg (GC 50.2%, 48.7%) einer 1:1-Mischung von 46a,b, (vgl. 9.1).

9.3. Oxadi- π -methan-Umlagerung von 45b (+ 48a,b)

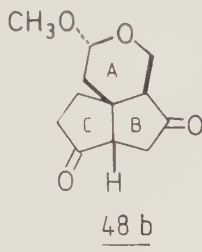
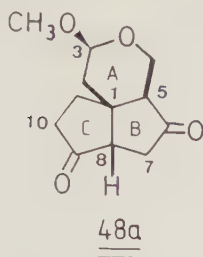
95.2 mg (GC 84.3%; 0.4 mmol) wurden in 12 ml Aceton gelöst und im Pyrexgefäß 425 Min. bei 300 nm belichtet. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels blieben 89.2 mg Rohprodukt. Dieses wurde auf 1 g Kieselgel aufgezogen und an 2.8 g Kieselgel im Laufmittel Cyclohexan/Essigester 8:2 getrennt. Es wurden insgesamt 77.2 mg (GC A 160-250 °C: 67.2%; 58% Ausbeute) der Methoxyepimeren 48a,b:

IR 2980 (m), 2920 (s), 2840 (w),
1745 (s), 1120-1030 (m).

80 MHz $^1\text{H-NMR}$ 4.67-3.5 (m), 3.32 (m; CH-11), 3.32
und 3.37 (2 s; $-\text{OCH}_3$), 2.65 -1.61 (m).

Das Verhältnis der Methoxysignale ist 1:1. Durch Rühren der

Epimerenmischung 48a,b in Methanol mit einer katalytischen Menge Nafion-H ist das Verhältnis zugunsten des Signals bei 3.32 verschiebbar (1:7).



MS ($C_{12}H_{16}O_4$)

224 (M^+), 193, 192, 164, 149, 136, 135,
108, 94, 79, 55 (100%).

V. Literaturverzeichnis

1. B. K. Koe, B. A. Sobin, W. D. Celmer, Antibiot. Annu. (1957) 6732.
2. S. Takeuchi, Y. Ogawa, H. Zonehara, Tetrahedron Lett. (1969) 2737.
3. D. G. Martin, G. Slomp, S. Mizak, D. J. Duchamp, C. G. Chidester, Tetrahedron Lett. 1970, 4901.
4. S. Hartmann, J. Neeff, U. Heer, D. Mieke, FEBS Lett. 93 (1978) 39; W. Keller-Schierlein, J. Lemke, R. Nyfeler, H. Zaehner, Arch. Microbiol. 84 (1972) 301.
5. D. J. Duchamp, C. G. Chidester, Acta Crystallogr. B28 (1972) 173.
6. S. Aizawa, H. Akutsu, T. Satomi, S. Kawabata, K. Sasaki, J. Antibiot. 31 (1978) 729.
7. H. Seto, T. Sasaki, J. Uzawa, S. Takeuchi, H. Yonehara, Tetrahedron Lett. (1978) 4411.
8. D. E. Cane, T. Rossi, Tetrahedron Lett. 23 (1979) 2973.
9. H. Seto, T. Sasaki, H. Yonehara, J. Uzawa, Tetrahedron Lett. (1978) 923.
10. M. Tanabe, K. Suzuki, W. C. Jankowski, Tetrahedron Lett. (1974) 2271.
11. T. C. Feline, G. Mellows, R. B. Jones, L. Phillips, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1974) 63.
12. D. E. Cane, A. M. Tillmann, J. Am. Chem. Soc. 105 (1983) 122.
13. Die Bezeichnung RSR bezieht sich auf die Chiralität der 3 Doppelbindungen, $\Delta^{2,3}$, $\Delta^{6,7}$ und $\Delta^{9,10}$. C und T bedeutet

gekreuzte bzw. parallele Anordnung der $\Delta^{9,10}-\Delta^{2,3}$ und $\Delta^{2,3}-\Delta^{6,7}$ Doppelbindungspaare: vgl. J. K. Sutherland, Tetrahedron 30 (1974) 1651.

14. D. E. Cane, T. Rossi, A. M. Tillmann, J. P. Pachlatko, J. Am. Chem. Soc. 103 (1981) 1838.
15. S. Danishefsky, M. Hiram, K. Gombatz, T. Harayama, E. Baman, P. F. Schuda, J. Am. Chem. Soc. 100 (1978) 6536; ibid. 101 (1979) 7020.
16. W. H. Parsons, R. H. Schlessinger, M. L. Quesada, J. Am. Chem. Soc. 102 (1980) 889.
17. F. Plavac, C. H. Heathcock, Tetrahedron Lett. 23 (1979) 2115.
18. L. A. Paquette, H. Schostarez, G. D. Annis, J. Am. Chem. Soc. 103, (1981) 6526.; L. A. Paquette, S. D. Annis, H. Schostarez, J. Org. Chem. 46 (1981) 3768.
19. E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telschow, J. Org. Chem. 43 (1978) 188.
20. a) F. Nobs, U. Burger, K. Schaffner, Helv. Chim. Acta 60 (1977) 607.
b) J. Gloor, G. Bernardinelli, R. Gerdil, K. Schaffner, Helv. Chim. Acta 56 (1973) 2520.
c) J. Gloor, K. Schaffner, O. Jeger, Helv. Chim. Acta 54 (1971) 1864.
d) M. Karvas, T. Marti, H. Wehrli, K. Schaffner, O. Jeger, Helv. Chim. Acta 57 (1974) 1851.
21. M. Demuth, K. Schaffner, Angew. Chem. 94 (1982) 809.
22. a) A. de Meijere, Angew. Chem. 91 (1979) 867.
b) T. Eckerley, S. D. Parker, N. A. Rogers, Tetrahedron

- Lett. 48 (1976) 4393; S. D. Parker, N. A. J. Rogers, ibid. 48 (1976) 4389 (Photochemie des 1-Methoxybicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ons).
23. T. A. Van Osselear, G. L. Lemiere, J. A. Lepoivre, F. C. Alderweireldt, J. Chem. Soc., Perkin II (1978) 1181, und dort zitierte Literatur; T. A. Van Osselear, G. L. Lemiere, J. A. Lepoivre, F. C. Alderweireldt, Bull. Soc. Chim. Belg. 89 (1980) 389; idem, Bull. Soc. Chim. Belg. 89 (1980) 133.
24. Unveröffentlicht.
25. A. E. G. Miller, J. W. Bliss, C. H. Schwartzma, J. Org. Chem. 24 (1959) 627.
26. Bisherige Darstellungsmethoden von p-Methoxybenzylacetaldehyd (11):
- a) Ger 957,029 (1957);
 - b) Subluskey et. al., Adv. Chem. Ser. 21 (1959) 149;
 - c) W. Ried, G. Deuschel, A. Kotelko, Ann. Chem. 642 (1961) 121;
 - d) St. Coszczuski, W. Zielinski, Zesz. Nauk. Politech. Slaska, Chem., 39 (1967) 53;
 - e) A. Mckillop, J. D. Hunt, Tetrahedron Lett. 60 (1970) 5275.
27. F. A. J. Meskeurs, Synthesis (1981) 501-522.
28. Bisherige Darstellungsmethoden von 1-Dimethoxyethyl-4-methoxybenzol (12):
- a) L. Nadon, M. Tardat, M. Zador, S. Fliszar, Can. J. Chem. 51 (1973) 2366;
 - b) R. Criegee, P. Dimroth, K. Noll, R. Simon, C. Weiss, Chem. Ber. 90 (1957) 1070.

29. A. J. Birch, S. Rao, Adv. Org. Chem. 8 (1972) 1;
E. M. Kaiser, Synthesis (1972) 391.
30. A. J. Birch, J. Chem. Soc. (1944) 430.
31. W. C. Still, M. Kahn, A. Mitia, J. Org. Chem. 43 (1978)
2933.
32. A. J. Birch, G. S. R. Subba Rao, Aust. J. Chem. 23 (1970)
1641, und dort zitierte Literatur.
33. J. Sauer, R. Sustmann, Angew. Chem. 92 (1980) 773.
34. Übersicht: R. Sustmann, Pure Appl. Chem. 40 (1974);
I. Fleming: "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reac-
tions"; Wiley, New York 1976; deutsch: Verlag Chemie,
Weinheim 1979.
35. a) A. A. Othmann, M. A. Qaseem, N. A. J. Rogers,
Tetrahedron 23 (1967) 87;
b) M. A. Qaseem, N. A. J. Rogers, A. A. Othman, ibid. 24
(1968) 4535;
c) I. Alfaro, W. Ashton, L. D. McManus, R. C. Newstead, K.
L. Rabone, N. A. J. Rogers, W. Kernick, ibid. 26 (1970)
201;
d) A. J. Birch, P. L. McDonald, V. H. Powell, Tetrahedron
Lett. (1969) 351;
e) D. A. Evans, W. L. Scott, L. K. Truesdale, Tetrahedron
Lett. 121 (1972) 137;
f) W. L. Scott, D. A. Evans, J. Am. Chem. Soc. 94 (1972)
4779.
36. S. Ranganathan, D. Ranganathan, A. K. Mehrotra, Synthesis
(1977) 289.

37. E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, J. Am. Chem. Soc. 91 (1969) 5676.
38. P. K. Freemann, D. M. Balls, D. J. Brown, J. Org. Chem. 33 (1968) 2211.
39. E. Breitmaier, G. Bauer, "¹³C-NMR-Spektroskopie: e. Arbeitsanleitung mit Übungen". Stuttgart: Thieme, 1977, S. 306.
40. N. C. Madge, A. B. Holmes, J. C. S. Chem. Comm. (1980) 956.
41. Ch. S. Shiner, A. M. Fisher, F. Yacoby, Tetrahedron Lett. (1983) 5687.
42. S. Geribaldi, G. Torri, M. Azzaro, Bull. Soc. Chim. France (1973) 2836.
43. a) H. Labhardt, G. Wagnière, Helv. Chim. Acta 42 (1959) 2219:
b) J. N. Murrell, "The Theory of the Electronic Spectra of Organic Molecules", Wiley, New York, N. Y., 1963, S. 164 - 168:
c) A. Moscovitz, A. E. Hansen, L. S. Forster, K. Rosenbeck, Biopolym., Sym. 1 (1964)
44. St. A. Monti, Shen-Chu Chen, Yuh-Lin Yang, Sun-Shine Yuan, O. P. Bourgeois, J. Org. Chem. 43 (1978) 4062.
45. a) G. E. Langford, H. Auski, J. A. Gosbee, F. N. MacLachlan, P. Yates, Tetrahedron 37 (1981) 1091;
b) Y. Senda, H. Suda, J. Ishiyama, S. Imaizumi, A. Kasahara, T. Izumi, T. Kato, BCS Japan 50 (1977) 1608;
c) H. Duddeck, P. Wolff, Org. Mag. Res. 9 (1977) 628.

- d) E. Breitmaier, G. Bauer, "¹³C-NMR-Spektroskopie: e. Arbeitsanleitung mit Übungen". Stuttgart: Thienze, 1977, S. 358.
46. Darstellung nach einer Vorschrift von Evans^{35e}; Vermessen der ¹³C NMR-Spektren.
47. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 6, 306.
48. M. E. Kuehne, B. F. Lambert, Org. Synth. 43 (1963) 22.
49. R. Sustmann, Pure Appl. Chem. 40 (1974) 569.
50. J. Paasivirta, R. Kunsisto, Suomen Kemistilehti, B 40 (11) (1967) 291.
51. R. S. Givens, W. F. Oettle, R. L. Coffin, R. G. Carlson, J. Am. Chem. Soc. 100 (1978) 7127.
52. S₁,T₂- vs. T₁-Spezifizität der Reaktionen von β,γ-ungesättigten Ketonen: M. J. Mirbach, A. Henne, K. Schaffner, J. Am. Chem. Soc. 100 (1978) 7127.
53. 1,3-Acyloverchiebung: A. Henne, N. P. Y. Siew, K. Schaffner, J. Am. Chem. Soc. 101 (1979) 3671; Helv. Chim. Acta 62 (1979) 1952.
54. Oxadi-π-methan-Umlagerung:
- a) H.-U. Gonzenbach, I.-M. Tegmo-Larsson, J.-P. Grosclaude, K. Schaffner, Helv. Chim. Acta 60 (1977) 1091;
- b) B. Winter, K. Schaffner, J. Am. Chem. Soc. 98 (1976) 2022;
- c) W. G. Dauben, G. Lodder, J. D. Robbins, *ibid.* 98 (1976) 3030; Nouv. J. Chim. 1 (1977) 243.
55. Y. K. Whitesell, R. S. Matthews, J. Org. Chem. 42 (1977) 3878.

56. M. Demuth, P. R. Raghavan, C. Carter, K. Nakano, K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 2434.
57. H.-J. Liu, P. Chi-Liu Yao, *Can. J. Chem.* 55 (1977) 822.
58. a) R. L. Cargill, J. W. Crawford, *J. Org. Chem.* 35 (1970) 356;
b) M. Oda, H. Oikawa, Y. Kanao, A. Yamamuro, *Tetrahedron Lett.* 49 (1978) 4905.
59. M. D. Hurwitz, *Chem. Abstr.* 46 (1952) 8146.
60. S. Krishnamurth, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3383.
61. R. Lok, J. K. Coward, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 2377.
62. I. Tabushi, K. Fujila, R. Oda, *J. Org. Chem.* 35 (1970) 2383.
63. I. Alfaro, W. Asthon, K. L. Rabone, N. A. J. Rogers, *Tetrahedron* 30 (1974) 559.
64. A. B. Smith III, St. J. Brance, M. A. Guaciaro, P. M. Wovkulich, A. Korn, *Organic Synthesis* 61 65.
65. J. L. Roberts, P. S. Borromeo, C.D. Poulter, *Tetrahedron Lett.* 19 (1977) 1621.
66. N. Holy, R. Fowler, E. Burnett, R. Lorenz, *Tetrahedron* 35 (1979) 613.
67. D. Kritcheosky, M. R. Kirk, *Arch. Biochem. Biophys.* 35 (1952) 346.
68. M. Gall, H. O. House, *Org. Synth.* 52 (1972) 39.

VI. Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac	Acetyl
Aquiv.	Äquivalent
Ar	Aryl
aromat.	aromatisch
Ber.	Berechneter Wert
D	Temperatur des Detektors (GC)
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	doppeltes Dublett
DiBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DME	1,2-Dimethoxyethan
E	Temperatur des Einspritzblockes (GC)
GC	Gaschromatographie
Gef.	Gefundener Wert
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
Hz	Hertz
IR	Infrarot-Spektroskopie
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literaturwert
LTSBH	Lithiumtrisiamylborhydrid
M ⁺	Molekülion
m	Multiplett (NMR), mittel (IR)

Me	Methyl
MHz	Megahertz
Min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	kernmagnetische Resonanz
Nu	Nucleophil
org.	organisch
Ph	Phenyl
PP	Pyrophosphat
proz.	prozentig
Py	Pyridin
q	Quartett
R _f	Charakteristikum der DC
RT	Raumtemperatur
S	Temperatur der Säule (GC)
s	Singulett (NMR), stark (IR)
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Temp.	Temperatur
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TOS	Tosyl
UV	Ultraviolett-Spektroskopie
w	schwach

Lebenslauf

Bernhard Wietfeld

21. September 1953

geboren in Mülheim a.d. Ruhr
Vater: Hugo Wietfeld, Kaufmann
Mutter: Ingeborg Wietfeld, geb.
Rademacher, Hausfrau

1960 - 65

Besuch der kath. Volksschule an
der Eduardstraße in Mülheim a.d.
Ruhr und der Albrecht-Dürer-Real-
schule in Wiesbaden.

1965 - 74

Besuch des Gutenberg-Gymnasiums
in Wiesbaden und des Städtischen
Gymnasiums Mülheim a.d. Ruhr.

Wintersemester 1974/75

Beginn des Chemiestudiums an der
RWTH-Aachen.

seit Oktober 1977

Fortführung des Studiums an der
Ruhr-Universität Bochum mit
Diplomprüfung im Frühjahr und
Herbst 1980.

Oktober 1980 - September 1981

Anfertigung der Diplomarbeit unter
Leitung von Herrn Professor
Dr. P. Welzel über "Struktur-
veränderungen am Antibiotikum A".

September 1981 - Juni 1984

Anfertigung der vorliegenden
Dissertation.

